

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



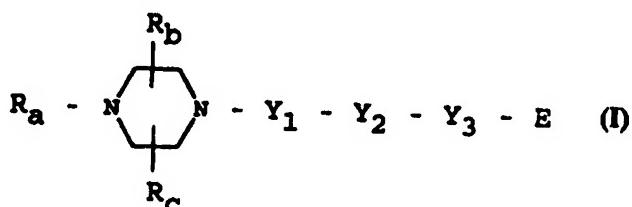
(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 211/58, 207/14, A61K 31/445, 31/495		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/20173 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. Juli 1996 (04.07.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/05031		(81) Bestimmungsstaaten: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 19. December 1995 (19.12.95)		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(30) Prioritätsdaten: P 44 46 301.4 23. December 1994 (23.12.94) DE 195 26 678.1 21. Juli 1995 (21.07.95) DE 195 33 639.9 12. September 1995 (12.09.95) DE		(71) Anmelder: DR. KARL THOMAE GMBH (DE/DE); Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach (DE).	
(72) Erfinder: PIEPER, Helmut; Kapellenweg 5, D-88400 Biberach (DE). AUSTEL, Volkhard; Kapellenweg 7, D-88400 Biberach (DE). HIMMELSBACH, Frank; Ahornweg 16, D-88441 Mittelbiberach (DE). LINZ, Günter; Erlenweg 8, D-88441 Mittelbiberach (DE). GUTH, Brian; Am Schlegelberg 24, D-88447 Warthausen (DE). WEISENBERGER, Johannes; Haydnweg 5, D-88400 Biberach (DE).			

(54) Titel: PIPERAZINE DERIVATIVES, MEDICAMENTS CONTAINING THE SAME, THEIR USE AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME

(54) Bezeichnung: PIPERAZINDERIVATE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DEREN VERWENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract

Piperazine derivatives have the general formula (I), in which R_a, Y₁ to Y₃ and E have the definitions given in the first claim. Also disclosed are their tautomers, their stereoisomers, including their mixtures and their salts, in particular their physiologically tolerable salts with inorganic or organic acids or bases, having valuable pharmacological properties, preferably aggregation-inhibiting effects, medicaments containing these compounds, their use and a process for preparing the same.



(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Piperazinderivate der allgemeinen Formel (I), in der R_a, Y₁ bis Y₃ und E wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

21

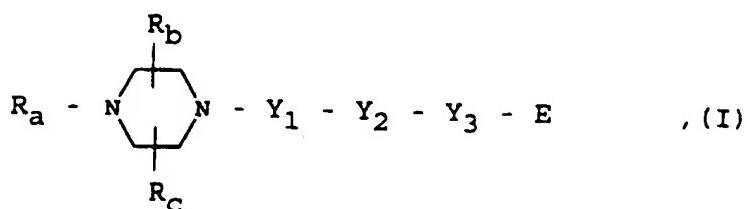
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Ostereich	GE	Georgien	NK	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BK	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Ireland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KR	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakei
C1	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Piperazinderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel,
deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft Piperazinderivate der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze, insbesondere deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R_a eine 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexamethyleniminyl- oder 4-Hexamethyleniminylgruppe, wobei jeweils das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Alkyleniminingruppe durch eine C_{1-5} -Alkyl- oder Aryl- C_{1-3} -alkylgruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, N-C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl-, $\text{N,N-Di-(C}_{1-3}\text{-alkyl)-aminocarbonyl-}$, Vinyl- oder Ethinylgruppe oder auch, sofern die vorstehend erwähnten Substituenten nicht an einem zu einem Stickstoffatom benachbarten α -Kohlenstoffatom stehen, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkyl-amino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)aminogruppe substituiert sein kann, oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

- 2 -

R_B und R_C , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C_{1-5} -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- C_{1-5} -alkylgruppen oder

R_B und R_C zusammen mit der dazwischen liegenden Ethylenbrücke eine o-Phenylengruppe, wobei zusätzlich in der 1,4-Piperazinylengruppe der obigen allgemeinen Formel I eine oder zwei Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

γ_1 eine $-A_1-$, $-CO-$, $-CO-CO-$, $-A_1-CO-$, $-CO-A_1-$, $-SO_2-A_2-$, $-A_2-SO_2-$, $-CO-A_1-CO-$, $-CO-NR_1-CO-$, $-CO-NR_1-A_2-$, $-CO-NR_1-A_2-CO-$, $-CO-A_2-NR_1-CO-$, $-CO-A_2-O-$ oder $-CO-A_2-NR_1$ -Gruppe, in denen

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- C_{1-3} -alkylgruppe,

A_1 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkyl-, Cyclohexyl- C_{1-3} -alkyl-, Aryl- oder Aryl- C_{1-3} -alkylgruppe oder auch durch eine R_1O -Gruppe, sofern diese nicht in α -Stellung zu einem Stickstoffatom steht, substituierte $n-C_{1-5}$ -Alkylengruppe und

A_2 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte $n-C_{1-4}$ -Alkylengruppe darstellen,

γ_2 eine Phenyl-, Cyclohexylen- oder Pyridinylengruppe, eine 3-Piperidinylen-, 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylengruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, wobei zusätzlich eine 4-Piperidinylengruppe in 4-Stellung durch eine R_1O -Gruppe mit der Maßgabe substituiert sein kann, daß bei der Verknüpfung mit γ_1 oder γ_3 kein N,O- oder O,O-Acetal und keine N,O- oder N,N-Bindung gebildet wird, eine 1,4-Ketopiperazinylengruppe, die in α -Position zur Carbonylgruppe durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die

- 3 -

Alkylgruppe zusätzlich durch eine gegebenenfalls durch eine R_1O -Gruppe substituierte Phenylgruppe, durch eine C_{1-3} -Alkoxy carbonyl- oder Carboxygruppe substituiert sein kann, eine $-NR_1-B-$ oder $-O-B$ -Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der Y_1 -Gruppe über das Stickstoffatom der $-NR_1$ -Gruppe oder über das Sauerstoffatom der $-O-B$ -Gruppe erfolgt, in denen

R_1 wie eingangs definiert ist und

B eine Phenyl-, Cyclohexyl-, Piperidinylen- oder Pyridinylengruppe darstellt, wobei die Verknüpfung der Piperidinylengruppe jeweils über die 3- oder 4-Stellung mit dem Rest $-NR_1$ - oder mit dem Sauerstoffatom erfolgt und in der zusätzlich eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylenengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

Y_3 eine $-CO-$, $-A_2-CO-$, $-CH_2-CH(NHR_2)-CO-$, $-NR_2-A_3-CO-$, $-CH_2-NR_2-A_3-CO-$, $-O-A_3-CO-$, $-CO-A_3-CO-$ oder $-CO-NR_1-A_3-CO-$ Gruppe, in denen

R_1 und A_2 wie eingangs definiert sind,

A_3 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkyl-, Aryl-, Pyridyl- oder Aryl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe und

R_2 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkyl-, Aryl- C_{1-3} -alkyl-, Aryl-, C_{1-5} -Alkoxy carbonyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Aryl- C_{1-3} -alkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Formylgruppe darstellen sowie die Verknüpfung der $-A_2-CO$ -Gruppe über den Rest A_2 , der $-NR_2-A_3-CO$ -Gruppe über die NR_2 -Gruppe und der $-O-A_3-CO$ -Gruppe über das Sauerstoffatom mit dem Rest Y_2 erfolgt, wobei jedoch eine $-NR_2-A_3-CO-$, $-CH_2-NR_2-A_3-CO-$ oder $-O-A_3-CO$ -Gruppe nicht mit einem Stickstoffatom des Restes Y_2 verknüpft sein kann,

und E eine Hydroxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxygruppe, in der der Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkoxygruppe mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, in welcher der Cycloalkylteil mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, in der im Cycloalkylteil eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkenyloxygruppe, in der der Cycloalkenylteil 4 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Alkenyloxy-, Phenylalkenyloxy-, Alkinyloxy- oder Phenylalkinyloxygruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt und in denen der Alkenyl- und Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylalkoxygruppe, in der der Cycloalkylteil 3 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Bicycloalkoxygruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, die im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranyloxygruppe oder eine R₅-CO-O-(R₃CR₄)-O-Gruppe, in der

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe und R₅ eine C₁₋₅-Alkyl-, C₁₋₅-Alkoxy-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkoxygruppe darstellen.

- 5 -

oder E eine α -Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren Ester.

Unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Ausdrücken "eine Arylgruppe," "eine Phenylgruppe" oder "eine Phenylengruppe" ist jeweils insbesondere eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Hydroxy-, Alkoxy-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonylalkoxy-, Alkoxycarbonylalkoxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenyl- oder Phenylengruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können,

unter den Estern einer natürlichen α -Aminosäure deren C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylester wie der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Iso-propyl-, tert.Butyl-, Allyl-, Phenyl- oder Benzylester und

unter einem in vivo abspaltbaren Rest eine Alkanoylgruppe mit insgesamt 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Allyloxy-carbonyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl-, Hexanoyl-, Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-, Methoxy-carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxy-carbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxy-carbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe zu verstehen.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a eine 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexamethyleniminy- oder 4-Hexamethyleniminygruppe, wobei je-

- 6 -

weils das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Alkyleniminoringe durch eine C₁₋₅-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, N-C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder auch, sofern die vorstehend erwähnten Substituenten nicht an einem zu einem Stickstoffatom benachbarten α-Kohlenstoffatom stehen, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann, oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest wie eine C₁₋₄-Alkoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

R_b und R_c, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppen oder

R_b und R_c zusammen mit der dazwischen liegenden Ethylenbrücke eine o-Phenylengruppe, wobei zusätzlich in der 1,4-Piperazinylengruppe der obigen allgemeinen Formel I eine oder zwei Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

Y₁ eine -A₁-, -CO-, -CO-CO-, -A₁-CO-, -CO-A₁-, -CO-A₁-CO-, -CO-NR₁-A₂-, -CO-A₂-O- oder -CO-A₂-NR₁-Gruppe, in denen

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

A₁ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe oder auch durch eine R₁O-Gruppe, sofern diese nicht in α-Stellung zu einem Stickstoffatom steht, substituierte n-C₁₋₅-Alkylengruppe, wobei die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Benzyloxygruppe substituiert sein kann, und

A₂ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte n-C₁₋₄-Alkylengruppe darstellen.

- 7 -

Y_2 eine Phenyl-, Cyclohexylen- oder Pyridinylengruppe, eine 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylengruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, wobei zusätzlich eine 4-Piperidinylengruppe in 4-Stellung durch eine R_1O -Gruppe mit der Maßgabe substituiert sein kann, daß bei der Verknüpfung mit Y_1 oder Y_3 kein N,O- oder O,O-Acetal und keine N,O- oder N,N-Bindung gebildet wird, oder eine $-NR_1-B$ -Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der Y_1 -Gruppe über das Stickstoffatom der $-NR_1-$ Gruppe erfolgt, wobei

R_1 wie eingangs definiert ist und

B eine Phenyl-, Cyclohexylen-, Piperidinylen- oder Pyridinylengruppe darstellt, wobei die Verknüpfung der Piperidinylengruppe jeweils über die 4-Stellung mit dem Rest $-NR_1-$ erfolgt und in der zusätzlich eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

Y_3 eine $-CO-$, $-A_2-CO-$, $-CH_2-CH(NHR_2)-CO-$, $-NR_2-A_3-CO-$, $-CH_2-NR_2-A_3-CO-$, $-O-A_3-CO-$, $-CO-A_3-CO-$ oder $-CO-NR_1-A_3-CO-$ Gruppe, in denen

R_1 und A_2 wie eingangs definiert sind,

A_3 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte $n-C_{1-3}$ -Alkyliengruppe und

R_2 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-5} -Alkoxy carbonyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Formylgruppe darstellen sowie die Verknüpfung der $-A_2-CO$ -Gruppe über den Rest A_2 , der

- 8 -

-NR₂-A₃-CO-Gruppe über die NR₂-Gruppe und der -O-A₃-CO-Gruppe über das Sauerstoffatom mit dem Rest Y₂ erfolgt, wobei jedoch eine -NR₂-A₃-CO-, -CH₂-NR₂-A₃-CO- oder -O-A₃-CO-Gruppe nicht mit einem Stickstoffatom des Restes Y₂ verknüpft sein kann,

und E eine Hydroxy-, eine C₁₋₆-Alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy- oder C₅₋₇-Cycloalkoxygruppe oder eine R₅-CO-O-(R₃CR₄)-O-Gruppe, in der

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkyigruppe und R₅ eine C₁₋₅-Alkyl-, C₁₋₅-Alkoxy-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkoxygruppe darstellen,

oder E eine α-Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren C₁₋₆-Alkyl- und Benzylester bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a eine 3-Pyrrolidinyl- oder 4-Piperidinylgruppe, wobei jeweils das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Alkyleniminoringe durch eine C₁₋₅-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest wie eine C₁₋₄-Alkoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

R_b und R_c, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppen oder

R_b und R_c zusammen mit der dazwischen liegenden Ethylenbrücke eine o-Phenylengruppe, wobei zusätzlich in der 1,4-Piperazinylengruppe der obigen allgemeinen Formel I eine oder zwei Methylengruppe

- 9 -

lengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

Y_1 eine $-A_1-$, $-CO-$, $-CO-CO-$, $-A_1-CO-$, $-CO-A_1-$, $-CO-CH_2-CO-$,
 $-CO-NR_1-A_2-$, $-CO-A_2-O-$ oder $-CO-A_2-NR_1$ -Gruppe, in denen

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-2} -alkylgruppe,

A_1 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-2} -alkylgruppe oder auch durch eine R_1O -Gruppe, sofern diese nicht in α -Stellung zu einem Stickstoffatom steht, substituierte $n-C_{1-5}$ -Alkylengruppe, wobei die Phenylgruppe durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, und

A_2 eine $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe darstellen,

Y_2 eine 1,4-Cyclohexylen- oder 1,4-Phenylengruppe, eine 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylengruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine in 4-Stellung durch eine R_1O -Gruppe substituierte 4-Piperidinylengruppe, wobei jedoch bei der Verknüpfung mit Y_1 oder Y_3 kein N,O- oder O,O-Aetal und keine N,O- oder N,N-Bindung gebildet werden darf, oder eine $-NR_1-B$ -Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der Y_1 -Gruppe über das Stickstoffatom der $-NR_1$ -Gruppe erfolgt, wobei

R_1 wie eingangs definiert ist und

B eine 1,3-Phenylen-, 1,4-Phenylen-, 1,4-Cyclohexylen- oder 4-Piperidinylengruppe darstellt, wobei die Verknüpfung der Piperidinylengruppe jeweils über die 4-Stellung mit dem Rest $-NR_1-$ erfolgt,

Y_3 eine $-CO-$, $-A_2-CO-$, $-NR_2-A_3-CO-$, $-CH_2-NR_2-A_3-CO-$, $-O-A_3-CO-$, $-CO-A_3-CO-$ oder $-CO-NR_1-A_3-CO$ -Gruppe, in denen

- 10 -

R_1 und A_2 wie eingangs definiert sind,

A_3 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl- oder Phenyl- C_{1-2} -alkyigruppe substituierte $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe und

R_2 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-5} -Alkoxy carbonyl-, C_{1-3} -Alkanoyl-, C_{1-5} -Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe darstellen sowie die Verknüpfung der $-A_2-CO$ -Gruppe über den Rest A_2 , der $-NR_2-A_3-CO$ -Gruppe über die NR_2 -Gruppe und der $-O-A_3-CO$ -Gruppe über das Sauerstoffatom mit dem Rest Y_2 erfolgt, wobei jedoch eine $-NR_2-A_3-CO$ -, $-CH_2-NR_2-A_3-CO$ - oder $-O-A_3-CO$ -Gruppe nicht mit einem Stickstoffatom des Restes Y_2 verknüpft sein kann,

und E eine Hydroxy-, C_{1-5} -Alkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy- oder C_{5-7} -Cycloalkoxygruppe oder eine $R_5-CO-O-(R_3CR_4)-O$ -Gruppe, in der

R_3 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{5-7} -Cycloalkylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom und

R_5 eine C_{1-5} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe darstellen,

oder E eine α -Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren C_{1-6} -Alkyl- oder Benzylester bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a eine 3-Pyrrolidinyl- oder 4-Piperidinylgruppe, wobei jeweils das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Alkyleniminoringe

- 11 -

durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Benzylgruppe oder durch eine tert.-Butyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

R_b und R_c jeweils ein Wasserstoffatom,

Y₁ eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituierte Ethylengruppe, eine -CO-, -CO-CO-, -A₁-CO-, -CO-A₁-, -CO-CH₂-CO-, -CO-NH-A₂-, -CO-CH₂-O- oder -CO-CH₂-NH-Gruppe, in denen

A₁ eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Methoxybenzylgruppe substituierte C₁₋₂-Alkylengruppe und

A₂ eine C₁₋₂-Alkylengruppe darstellen,

Y₂ eine 1,4-Cyclohexylen-, 1,4-Phenylen-, 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylengruppe, eine 4-Hydroxy-1,4-piperidylengruppe, wobei jedoch bei der Verknüpfung mit Y₁ oder Y₃ kein N,O- oder O,O-Acetal und keine N,O- oder N,N-Bindung gebildet werden darf, oder -NH-B-Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der Y₁-Gruppe über das Stickstoffatom der -NH-Gruppe erfolgt, und

B eine 1,3-Phenylen-, 1,4-Phenylen-, 1,4-Cyclohexylen- oder 4-Piperidinylen Gruppe darstellt, wobei die Verknüpfung der Piperidinylen Gruppe jeweils über die 4-Stellung mit dem Rest -NH- erfolgt,

Y₃ eine -CO-, -A₂-CO-, -NR₂-A₃-CO-, -CH₂-NR₂-A₃-CO-, -O-A₃-CO-, -CO-A₃-CO- oder -CO-NH-A₃-CO-Gruppe, in denen

A₂ wie eingangs definiert ist,

A₃ eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Phenylgruppe substituierte C₁₋₂-Alkylengruppe und

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder Phenylsulfonylgruppe darstellen sowie die Verknüpfung der

- 12 -

-A₂-CO-Gruppe über den Rest A₂, der -NR₂-A₃-CO-Gruppe über die NR₂-Gruppe und der -O-A₃-CO-Gruppe über das Sauerstoffatom mit dem Rest Y₂ erfolgt, wobei jedoch eine -NR₂-A₃-CO-, -CH₂-NR₂-A₃-CO- oder -O-A₃-CO-Gruppe nicht mit einem Stickstoffatom des Restes Y₂ verknüpft sein kann,

und E eine Hydroxy-, C₁₋₅-Alkoxy-, Benzyloxy- oder C₅₋₇-Cycloalkoxygruppe oder E eine α-Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren C₁₋₆-Alkyl- oder Benzylester bedeuten,

insbesondere diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

R_a eine 4-Piperidinylgruppe,

R_b und R_c jeweils ein Wasserstoffatom,

Y₁ eine -CO-, -COCH₂-, -COCH₂CH₂- oder -CO-CH₂-O-Gruppe,

Y₂ eine 1,4-Phenylen-, 4-Piperidinylen-, 1,4-Piperazinylen- oder -NH-B-Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der Y₁-Gruppe über das Stickstoffatom der -NH-Gruppe erfolgt und

B eine 1,4-Phenylen- oder 1,4-Cyclohexylengruppe darstellt,

Y₃ eine -CO-, -CH₂CO-, -CH₂CH₂CO-, -CH₂CH₂CH₂CO-, -O-CH₂-CO-, oder -CO-NH-CH₂CH₂-CO-Gruppe,

und E eine Hydroxy-, C₁₋₅-Alkoxy- oder C₅₋₇-Cycloalkoxygruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

Als besonders wertvolle Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

- 13 -

- (a) [4-trans-[3-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]propionyl]-amino]cyclohexancarbonsäure,
- (b) [3-[4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure,
- (c) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-4-(4-piperidinyl)-buttersäure,
- (d) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-3-(piperidin-4-yloxy)-propionsäure,
- (e) N-4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]- β -alanin,
- (f) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure,
- (g) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]phenoxy]essigsäure,
- (h) [4-[2-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäure,

deren C₁₋₅-Alkyl- und C₅₋₆-Cycloalkylester,

insbesondere jedoch die Verbindung

(f) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure, deren Butyl-, Isobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylester,

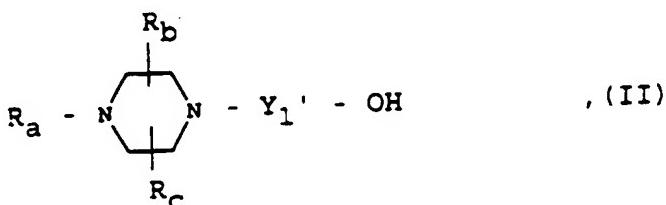
deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man beispielsweise die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

- 14 -

a. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Y_1 eine $-CO-CO-$, $-A_1-CO-$, $-A_2-SO_2-$, $-CO-A_1-CO-$, $-CO-NR_1-A_2-CO-$ oder $-CO-A_2-NR_1-CO$ -Gruppe darstellt und die Carbonylgruppe der Restes Y_1 mit einem Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes Y_2 verbunden ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c wie eingangs definiert sind und Y_1' $-CO-CO-$, $-A_1-CO-$, $-A_2-SO_2-$, $-CO-A_1-CO-$, $-CO-NR_1-A_2-CO-$ oder $-CO-A_2-NR_1-CO$ -Gruppe darstellt, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Y_3 wie eingangs definiert ist,

Y_2' die für Y_2 eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, daß das Wasserstoffatom an ein basisches Stickstoffatom oder an ein Sauerstoffatom des Restes Y_2 gebunden ist, und E' mit Ausnahme der $R_5-CO-O-(R_3CR_4)-O$ -Gruppe die für E eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist.

Die Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel II wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenechlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder in einem entsprechenden Amin der allgemeinen Formel III gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypipran, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylmethoxypropan.

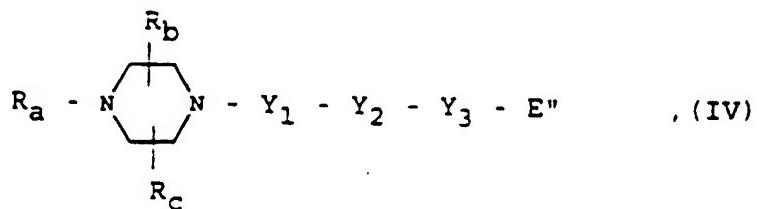
- 15 -

chlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel II wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden mit einem Amin der allgemeinen Formel III wird vorzugsweise in einem entsprechenden Amin als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R_a, R₂ und E ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom mit der Maßgabe enthalten muß, daß E mit Ausnahme der R₅-CO-O-(R₃CR₄)-O-Gruppe die für E eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_a bis R_c und Y_1 bis Y_3 wie eingangs definiert sind und E'' eine Hydroxygruppe oder zusammen mit der benachbarten Carbonylgruppe des Restes Y_3 eine durch Abspaltung eines mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse abspaltbaren Schutzrest in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe bedeutet, wobei jedoch mindestens einer der Reste R_a , R_2 oder E'' einen abspaltbaren Rest enthalten muß,

in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R_a , R_2 und E ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom mit der Maßgabe enthalten muß, daß E mit Ausnahme der $R_5\text{-CO-O-(}R_3\text{CR}_4\text{)}\text{-O-}$ -Gruppe die für E eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist.

Als Schutzgruppen für eine Hydroxygruppe einer Carboxygruppe können beispielsweise die funktionelle Derivate einer Carboxygruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe,

Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe und

Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylerster, mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/

- 17 -

Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Unter den vorstehend erwähnten Reaktionsbedingungen können gegebenenfalls vorhandene N-Acylamino- oder C₁₋₅-Alkoxy carbonylgruppen wie eine N-Trifluoracetyl amino- oder tert. Butyloxycarbonylgruppe in die entsprechenden Aminogruppen übergeführt werden.

Bedeutet E" in einer Verbindung der Formel IV beispielsweise die tert. Butyloxygruppe, so kann die tert. Butylgruppe auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden. Bei den vorstehend erwähnten Reaktionsbedingungen können gegebenenfalls vorhandene N-tert. Butyloxycarbonylaminogruppen in die entsprechenden Aminogruppen übergeführt werden.

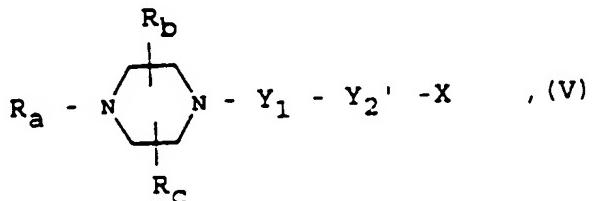
Bedeutet E" in einer Verbindung der Formel IV beispielsweise die Benzyloxygruppe, so kann die Benzylgruppe auch hydrogénolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck

- 18 -

von 1 bis 5 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z.B. eine Nitrogruppe in eine Aminogruppe, eine Benzyloxygruppe in eine Hydroxygruppe und eine N-Benzylamino-, N-Benzylimino-, N-Benzylloxycarbonylamino- oder N-Benzylloxycarbonyliminogruppe in eine entsprechende Amino- oder Iminogruppe übergeführt werden.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E mit Ausname der Hydroxygruppe wie eingangs definiert ist und Y₂ eine Phenyl-, Cyclohexylen-, 3-Piperidinylen- oder 4-Piperidinylengruppe, die über ein Sauerstoffatom oder die NR₂-Gruppe des Restes Y₃ an Y₃ gebunden ist und A₃ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Aryl-, Pyridyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Ethylengruppe bedeuten:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c und Y₁ wie eingangs definiert sind,
Y₂' eine Phenyl-, Cyclohexylen-, 3-Piperidinylen- oder 4-Piperidinylengruppe und
X eine Hydroxy- oder HNR₂-Gruppe darstellen, wobei

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl- oder Arylgruppe darstellt.

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

E mit Ausname der Hydroxygruppe wie eingangs definiert ist und

- 19 -

A_3' eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Vinylgruppe darstellt.

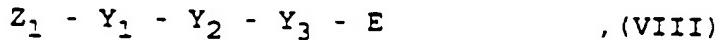
Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenechlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethoxyd oder Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen -30 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

d. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Y_1 , Y_2 , Y_3 und E wie eingangs definiert sind und
 Z_1 eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Sulfonsäureestergruppe, z.B. eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, eine Imidazolyl-, Triazolyl- oder 4-Nitrophenyloxygruppe oder auch, wenn Y_1 eine Carbonylgruppe darstellt,
 Z_1 zusammen mit R_1 einer $-NR_1-B$ -Gruppe eine weitere Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenechlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethoxyd oder Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in

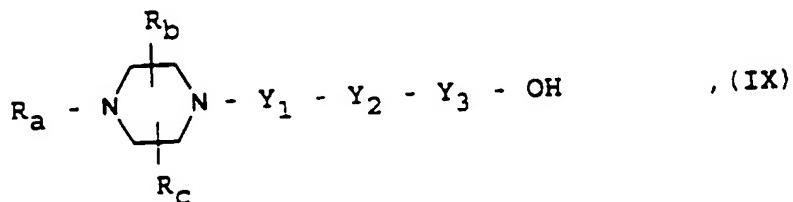
- 20 -

Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels bei Temperaturen zwischen -30 und 200°C durchgeführt.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII, in der Z_1 eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, oder mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel VIII wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

e. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E mit Ausnahme der Hydroxygruppe wie eingangs definiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_a bis R_c und Y_1 bis Y_3 wie eingangs definiert sind, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



oder mit dessen Formamidacetal

oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



- 21 -

in denen

R_d eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe, in der der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, in welcher der Cycloalkylteil mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, in der im Cycloalkylteil eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkenylgruppe, in der der Cycloalkenylteil 4 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Alkenyl-, Phenylalkenyl-, Alkinyl- oder Phenylalkinylgruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt und in denen der Alkenyl- und Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylalkylgruppe, in der der Cycloalkylteil 3 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Bicycloalkylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, die im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranyloxygruppe,

R_e die für R_d vorstehend erwähnten Bedeutungen aufweist und zusätzlich eine R₅-CO-O-(R₃CR₄)-O-Gruppe, in der

R₃ bis R₅ wie eingangs definiert sind, und

Z₂ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellen.

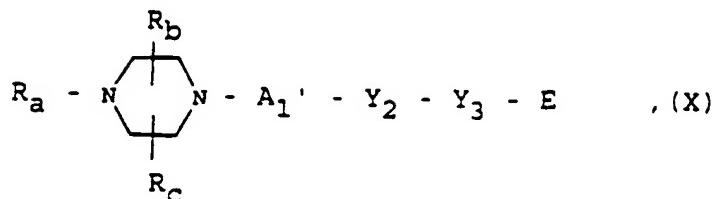
Die Umsetzung mit einem Alkohol der allgemeinen Formel X wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Alkohol der allgemeinen Formel X, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfinsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyldiimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azo-dicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

f. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A₁ eine durch eine Hydroxygruppe substituierte n-C₁₋₅-Alkylgruppe darstellt:

- 23 -

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c , E , Y_2 und Y_3 wie eingangs definiert sind und A_1' eine n-C₁₋₅-Alkylgruppe darstellt, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist.

Die Reduktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser oder Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan oder deren Gemische mit Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Die Reduktion wird jedoch vorzugsweise mit einem komplexen Metallhydrid wie Natriumborhydrid oder Lithiumborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar und vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

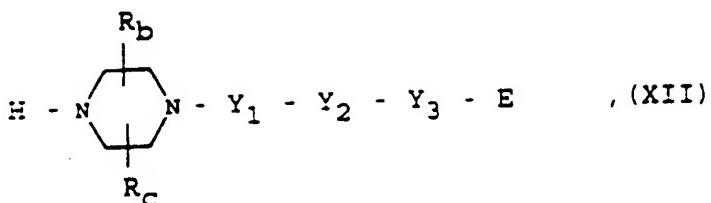
c. Reduktive Alkylierung eines Ketons der allgemeinen Formel



in der

R_a' die für R_a mit der Maßgabe eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, daß eine Ringmethylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel

- 24 -



in der

R_b, R_c, E und Y₁ bis Y₃ wie eingangs definiert sind.

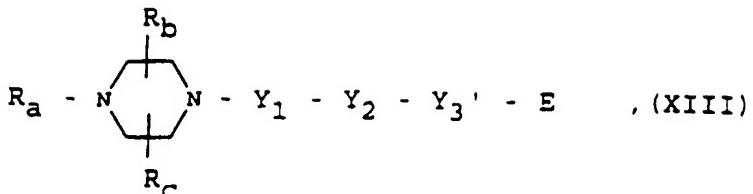
Die reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser oder Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Schwefelsäure oder deren Gemische mit Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Die reduktive Alkylierung wird jedoch vorzugsweise mit einem komplexen Metallhydrid wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanborhydrid, Zinkborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Boran/Pyridin zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 1-7 gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Molekularsieb oder Titan-IV-isopropylat und bei Raumtemperatur oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

h. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine n-C₁₋₅-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylgruppe darstellt:

Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 25 -



in der

R_a bis R_c , E , Y_1 und Y_2 wie eingangs definiert sind und Y_3' eine- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{-CO-}$ oder $-\text{NH-A}_3\text{-CO-}$ Gruppe darstellt, in der A_3 wie eingangs definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_f eine $n\text{-C}_{1-5}$ -Alkyl- oder Aryl- C_{1-3} -alkylgruppe und Z_3 eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Hydroxy- oder Sulfonsäure-estergruppe, z.B. eine Methansulfonyloxy- oder *p*-Toluolsulfonyloxygruppe, oder auch Z_3 zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom einer Carbonylgruppe darstellt.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethoxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base und, wenn Z_3 zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom darstellt, in Gegenwart eines Reduktionsmittels bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV, in der Z_3 eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-

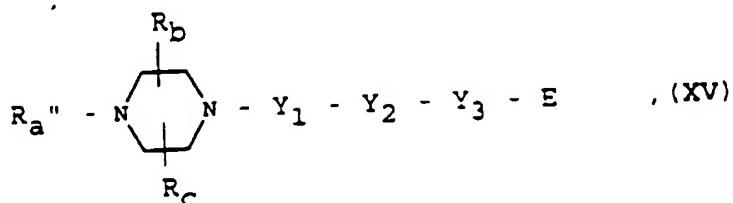
- 26 -

diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV, in der Z₃ zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom darstellt, wird die reduktive Aminalkylierung vorzugsweise in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanborhydrid, Zinkborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Boran/Pyridin zweckmässigerweise bei einem pH-Wert von 1-7 gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Molekularsieb oder Titan-IV-isopropylat und bei Raumtemperatur oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Die Methylierung kann auch mit Formaldehyd in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

i. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der das Wasserstoffatom der Iminogruppe des Restes R_a durch eine n-C₁₋₅-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest wie eine C₁₋₆-Alkanoyl-, Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-, C₁₋₅-Alkoxy carbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonylgruppe ersetzt ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
R_b, R_c, E und Y₁ bis Y₃ wie eingangs definiert sind und

- 27 -

R_a " die für R_a eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzt, daß die Iminogruppe unsubstituiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_g eine n-C₁₋₅-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylgruppe oder einen durch einen in vivo abspaltbaren Rest wie eine C₁₋₆-Alkanoyl-, Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-, C₁₋₅-Alkoxy carbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonylgruppe und

Z_4 eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Sulfonsäureestergruppe, z.B. eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluoisulfonyloxygruppe, oder auch, wenn R_g eine n-C₁₋₅-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylgruppe darstellt, Z_4 zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom bedeuten.

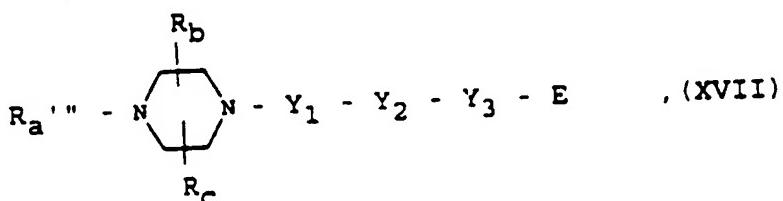
Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenechlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethoxyd, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base und, wenn Z_3 zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom darstellt, in Gegenwart eines Reduktionsmittels bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI, in der Z_4 eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI, in der Z₄ zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanborhydrid, Zinkborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Boran/Pyridin zweckmäßig, gerweise bei einem pH-Wert von 1-7 gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Molekularsieb oder Titan-IV-isopropylat und bei Raumtemperatur oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Die Methylierung kann auch mit Formaldehyd in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

k. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in R_a eine 4-Piperidinylgruppe darstellt:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

E, R_b, R_c und Y₁ bis Y₃ wie eingangs definiert sind und R_a''' eine N-Benzyl-pyridiniumgruppe darstellt.

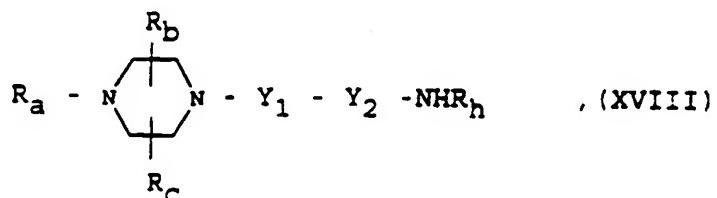
Die Reduktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser oder Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan oder deren Gemische mit Wasser in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie Natriumborhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Besonders vorteil-

- 29 -

haft wird die Umsetzung jedoch ohne vorherige Isolierung einer Verbindung der allgemeinen Formel XVII durchgeführt.

1. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Y_3 eine $-NR_2-CH_2-CO$ -Gruppe darstellt, in der R_2 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- C_{1-3} -alkylgruppe bedeutet:

Reduktive Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c , Y_1 und Y_2 wie eingangs definiert sind und R_h ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- C_{1-3} -alkylgruppe bedeutet, mit Glyoxalsäure oder dessen Hydrat.

Die reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser oder Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan oder deren Gemische mit Wasser in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie Natriumborhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyanylgruppe und

- 30 -

als Schutzrest für eine Amino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Allyloxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxy-carbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essig-säureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenechlorid, Dioxan, Methanol oder Ether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Tempera-

- 31 -

turen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge oder wäßriger Lithiumhydroxid-Lösung gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran oder Methanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Allylgruppenakzeptors wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wäßrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dixan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2

stereogenen Zentren auf Grund ihrer physikalisch chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrellnung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierte Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthoxycarbonyl in Betracht.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxyigruppe enthalten, gewünschentlich anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder or-

- 33 -

ganischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XLVI).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Piperazinderivate der allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, neben einer entzündungshemmenden und den Knochenabbau hemmenden Wirkung insbesondere antithrombotische, antiaggregatorische und tumor- bzw. metastasenhemmende Wirkungen.

Beispielsweise wurden die Verbindungen der allgemeinen Formel I auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

1. Hemmung der Bindung von ^3H -BIBU 52 an Humanthrombozyten:

Eine Suspension von Humanthrombozyten in Plasma wird mit ^3H -BIBU 52 [= (3S,5S)-5-[(4'-Amidino-4-biphenylyl)oxymethyl]-3-[(carboxyl)methyl]-2-pyrrolidinon[3- ^3H -4-biphenylyl]], das den literaturbekannten Liganden ^{125}I -Fibrinogen ersetzt, (siehe DE-A-4,214,245) und verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Substanz inkubiert. Der freie und gebundene Ligand wird durch Zentrifugation getrennt und durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt. Aus den Meßwerten wird die Hemmung der ^3H -BIBU 52-Bindung durch die Testsubstanz bestimmt.

Hierzu wird aus einer Antikubitalvene Spenderblut entnommen und mit Trinatriumcitrat antikoaguliert (Endkonzentration 13 mM). Das Blut wird 10 Minuten bei 170 x g zentrifugiert und das überstehende plättchenreiche Plasma (PRP) abgenommen. Das Rest-

blut wird zur Gewinnung von Plasma noch einmal scharf abzentrifugiert. Das PRP wird mit autologem Plasma 1:10 verdünnt. 750 ml werden mit 50 ml physiologischer Kochsalzlösung, 100 ml Testsubstanzlösung, 50 ml ^{14}C -Sucrose (3.700 Bq) und 50 ml ^3H -BIBU 52 (Endkonzentration: 5 nM) bei Raumtemperatur 20 Minuten inkubiert. Zur Messung der unspezifischen Bindung wird anstelle der Testsubstanz 5 ml BIBU 52 (Endkonzentration: 30 mM) eingesetzt. Die Proben werden 20 Sekunden bei 10000 x g zentrifugiert und der Überstand abgezogen. 100 ml hiervon werden zur Bestimmung des freien Liganden gemessen. Das Pellet wird in 500 ml 0,2N NaOH gelöst, 450 ml werden mit 2 ml Szintillator und 25 ml 5N HCl versetzt und gemessen. Das im Pellet noch verbliebene Restplasma wird aus dem ^{14}C -Gehalt bestimmt, der gebundene Ligand aus der ^3H -Messung. Nach Abzug der unspezifischen Bindung wird die Pelletaktivität gegen die Konzentration der Testsubstanz aufgetragen und die Konzentration für eine 50%ige Hemmung der Bindung ermittelt.

2. Antithrombotische Wirkung:

Methodik

Die Thrombozytenaggregation wird nach der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Zur Gerinnungshemmung wird das Blut mit Natriumcitrat 3,14 % im Volumenverhältnis 1:10 versetzt.

Collagen-induzierte Aggregation

Der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension wird nach Zugabe der aggregationsauslösenden Substanz photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wird auf die Aggregationsgeschwindigkeit geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit vorliegt, dient zur Berechnung der "optical density".

- 35 -

Die Collagen-Menge wird möglichst gering gewählt, aber doch so, daß sich eine irreversibel verlaufende Reaktionskurve ergibt. Verwendet wird das handelsübliche Collagen der Firma Hormonchemie, München.

Vor der Collagen-Zugabe wird das Plasma jeweils 10 Minuten mit der Substanz bei 37°C inkubiert.

Aus den erhaltenen Meßzahlen wird graphisch eine EC₅₀ bestimmt, die sich auf eine 50%ige Änderung der "optical density" im Sinne einer Aggregationshemmung bezieht.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

Substanz (Beispiel Nr.)	Fibrinogen- Bindungstest IC ₅₀ [μM]	Hemmung der Plättchenaggregation EC ₅₀ [μM]
1	0.510	0.240
1(1)	0.076	0.095
1(13)	0.270	0.320
1(30)	0.210	0.640
1(5)	0.078	0.250
1(23)	0.067	0.096
1(19)	0.200	0.390
4	0.270	0.360
2(15)	38	>10
3(7)	0.270	0.110
2(11)	33	0.420
4(6)	13	0.280
4(7)	18	0.100
4(8)	0.170	0.120
4(9)	4.700	0.160
4(10)	0.590	0.091
4(11)	19	0.110
4(12)		0.290

- 36 -

4 (13)	0.310	0.130
3 (11)	0.630	0.980
22 (8)	0.027	0.100
24 (1)	0.012	0.094

Außerdem weisen die Verbindungen der Beispiele 4(6) bis 4(13) an Rhesus-Affen nach peroraler Gabe von 1 mg/kg hohe Plasmaspiegel der entsprechenden Säure (siehe Beispiel 1(23)) über einen Zeitraum von mehr als 8 Stunden auf.

Die neuen Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach intravenöser Gabe von 200 mg/kg der erfindungsgemäßen Verbindung des Beispiels 1(23) an der Maus keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Wechselwirkungen eignen sich die neuen Piperazinderivate der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, z.B. bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von venösen und arteriellen Thrombosen, von zerebrovaskulären Erkrankungen, von Lungenembolien, des Herzinfarktes, der Arteriosklerose, der Osteoporose und der Metastasierung von Tumoren und der Therapie genetisch bedingter oder auch erworbener Störungen der Interaktionen von Zellen untereinander oder mit soliden Strukturen. Weiterhin eignen sich diese zur Begleittherapie bei der Thrombolyse mit Fibrinolytica oder Gefäßinterventionen wie transluminaler Angioplastie oder auch bei der Therapie von Schockzuständen, der Psoriasis, des Diabetes und von Entzündungen.

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der vorstehend erwähnten Krankheiten liegt die Dosis zwischen 0,1 mg und 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 1 mg bis 15 mg/kg Körpergewicht, bei bis zu 4 Gaben pro Tag. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls

- 37 -

in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten und Thromboxansynthesehemmer oder deren Kombinationen, Serotonin-Antagonisten, α -Rezeptorantagonisten, Alkylnitrate wie Glycerintrinitrat, Phosphodiesterasehemmer, Prostacyclin und deren Analoga, Fibrinolytica wie tPA, Prourokinase, Urokinase, Streptokinase, oder Antikoagulantien wie Heparin, Dermatansulfat, aktiviertes Protein C, Vitamin K-Antagonisten, Hirudin, Inhibitoren des Thrombins oder anderer aktiverter Gerinnungsfaktoren, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Athanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensions, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:Beispiel I4-Amino-piperidin-1-yl-essigsäure-methylester-dihydrochlorida) 4-tert.Butyloxycarbonylamino-N-benzyl-piperidin

Zu einer Lösung von 50 g (0,26 Mol) 4-Amino-1-benzyl-piperidin in 300 ml trockenem Dioxan tropft man unter Rühren und Kühlen mit Wasser eine Lösung von 60 g (0,276 Mol) Di-tert.Butyldicarbonat in 150 ml trockenem Dioxan. Man führt nach beendeter Zugabe 4 Stunden bei Raumtemperatur und engt unter Vakuum zur Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird mit wenig Ether und Petrolether verrieben, abgesaugt und mit Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 70,6 g (92,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 114-115°C

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-tert.Butyloxycarbonylamino-piperidin

Eine Lösung von 5 g (0,017 Mol) 4-tert.Butyloxycarbonylamino-N-benzyl-piperidin in 50 ml Methanol wird mit etherischer Salzsäure bis pH 6 angesäuert und über Palladium auf Kohle (10%ig) unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi bei Raumtemperatur erschöpfend hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat unter Vakuum zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit Ether verrieben und der Festkörper abgesaugt.

Ausbeute: 3,3 g (95,7 % der Theorie),

Massenspektrum: M⁺ = 200

R_f-Wert: 0,13 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

c) 4-tert.Butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl-essigsäure-methylester

Eine Lösung von 3,0 g (0,013 Mol) 4-tert.Butyloxycarbonylamino-piperidin, 1,9 g (0,013 Mol) Bromessigsäure-methylester (1,2 ml) und 2,6 g (0,025 Mol) Triethylamin (3,4 ml) wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand zwischen Essig-

- 39 -

ester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 3,1 g (89,8 % der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 272$

R_f -Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

d) 4-Aminopiperidin-1-yl-essigsäure-methylester-dihydrochlorid

Eine Lösung von 3,1 g (0,011 Mol) 4-tert.Butyloxycarbonyl-amino-piperidinessigsäure-methylester in 30 ml Methanol wird mit 30 ml etherischer Salzsäure angesäuert und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend engt man unter Vakuum zur Trockne ein, verreibt den Rückstand mit Ether und saugt den Festkörper ab.

Ausbeute: 2,4 g (100 % der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 140$

R_f -Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel II

3-(4-Piperidinyl)-propionsäure-methylester

a) 3-(4-Piperidinyl)-propionsäure

50 g (0,335 Mol) 3-(4-Pyridyl)-acrylsäure werden in 800 ml 50%iger Essigsäure unter Zusatz von 10 g Platindioxid als Katalysator bei Raumtemperatur und unter 50 psi Wasserstoffdruck bis zur beendeten Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird im Vakuum zur Trockne eingeengt und der verbleibende Rückstand aus wenig Methanol nach Zusatz von Ether kristallisiert.

Ausbeute: 47 g (89,2 % der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 157$

b) 3-(4-Piperidinyl)-propionsäure-methylester

500 ml Methanol werden bei -20°C langsam und unter Rühren mit 46,7 g (0,39 Mol) Thionylchlorid versetzt. Nach beendeter Zusage röhrt man weitere 20 Minuten und gibt anschließend, ebenfalls bei -20°C, langsam 56,1 g (0,357 Mol) 3-(4-Piperidinyl)-propionsäure zu. Man röhrt eine weitere Stunde bei -20°C und

- 40 -

läßt anschließend unter weiterem Rühren über Nacht die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Die so erhaltene klare Lösung wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus Aceton kristallisiert.

Ausbeute: 57 g (77,2 % der Theorie)

Massenspektrum: $M^+ = 171$

Beispiel III

N-(4-Nitrophenyloxycarbonyl)-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-methylester

Zu einer Lösung von 4,75 g (0,0229 Mol) 3-(4-Piperidinyl)-propionsäure-methylester und 4,93 g (0,0229 Mol) Chlorameisensäure-p-nitrophenylester in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran tropft man bei 0°C und unter Rühren 8 ml (0,0573 Mol) Triethylamin und läßt über Nacht bei Raumtemperatur röhren. Anschließend erhitzt man während 4 Stunden auf Raumtemperatur und engt unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird zwischen Methylenechlorid und Wasser verteilt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 9 g Öl, das als Verunreinigung 4-Nitrophenol enthält.

Massenspektrum: $M^+ = 336$

R_f -Wert: 0,93 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel IV

N-(4-Nitrophenyloxycarbonyl)-4-(4-piperidinyl)-buttersäure-methylester

Hergestellt aus 4-(4-Piperidinyl)-buttersäuremethylester-hydrochlorid, Chlorameisensäure-p-nitrophenylester und N-Ethyl-diisopropylamin analog Beispiel III.

Öl, das langsam kristallisiert.

R_f -Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 41 -

Beispiel V

N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-(4-piperidinyl)- β -alanin-methyl-ester-hydrochlorid

a) N-[1-Benzyl-4-piperidinyl]- β -alanin-methylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 50 g (0,263 Mol) 4-Amino-1-benzyl-piperidin und 28,5 ml (0,263 Mol) Acrylsäure-ethylester in 300 ml Methanol wird 4 Stunden lang auf Rückfluß-Temperatur erhitzt. Anschließend engt man unter Vakuum zur Trockne ein, löst den Rückstand in Aceton, säuert mit etherischer Salzsäure bis pH 3 an und engt erneut unter Vakuum zur Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird mit Aceton verrieben. Das ausgeschiedene kristalline Produkt wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 48,7 g (50,2 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 172-180°C (Zers.)
R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

b) N-[1-Benzyl-4-piperidinyl]-N-tert.-butyloxycarbonyl- β -alaninmethylester-hydrochlorid

Eine Lösung aus 25 g (0,0716 Mol) N-[1-Benzyl-4-piperidinyl]- β -alanin-methylester-hydrochlorid, 15,8 g (0,072 Mol) Di-tert.butyldicarbonat und 20 ml (0,138 Mol) Triethylamin in 100 ml Dioxan und 100 ml Wasser wird während 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird in Ethanol gelöst und mit etherischer Salzsäure bis pH 6 angesäuert. Man engt die Lösung unter Vakuum zur Trockne ein, verröhrt den Rückstand mit Aceton und saugt den Festkörper ab. Ausbeute: 24,1 g (81,5 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 196-197°C (Zers.)
R_f-Wert: 0,80 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

- 42 -

c) N-tert.Butyloxycarbonyl-N-(4-piperidinyl)- β -alanin-methyl-
ester-hydrochlorid

24 g (0,05 Mol) N-[1-Benzyl-4-piperidinyl]-N-tert.butyloxycarbonyl- β -alanin-methylester-hydrochlorid werden in 900 ml Methanol bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 50 psi über Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator erschöpfend hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und die Lösung unter Vakuum zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 20,4 g Öl,

R_f-Wert: 0,17 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel V:

N-tert.Butyloxycarbonyl-N-(4-piperidinyl)-glycin-methylester-
hydrochlorid

a) N-[1-Benzyl-4-piperidinyl]-glycin-methylester-dihydro-
chlorid

Hergestellt aus 4-Amino-1-benzyl-piperidin, Bromessigsäure-methylester und N-Ethyl-diisopropylamin.

b) N-[1-Benzyl-4-piperidinyl]-N-tert.butyloxycarbonyl-glycin-
methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[1-Benzyl-4-piperidinyl]-glycin-methylester-hydrochlorid, Di-tert.butyldicarbonat und Triethylamin.

c) N-tert.Butyloxycarbonyl-N-(4-piperidinyl)-glycinmethyl-
ester-hydrochlorid

Hergestellt aus N-[1-Benzyl-4-piperidinyl]glycin-methylester-hydrochlorid durch erschöpfendes Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

Beispiel VIIN-Methyl-N-(4-piperidinyl)- β -alaninmethylester-dihydrochlorida) N-[1-Benzyl-4-piperidinyl]-N-methyl- β -alaninmethylester-dihydrochlorid

Eine Suspension von 28,3 g (0,026 Mol) N-[1-Benzyl-4-piperidinyl]- β -alaninmethylester-dihydrochlorid, 2,7 g (0,09 Mol) Paraformaldehyd und 5,2 g (0,083 Mol) Natriumcyanoborhydrid in 100 ml Ethanol wird während 24 Stunden bei Raumtemperatur geführt. Anschließend verdünnt man mit Wasser und säuert mit 1n Salzsäure bis pH 2 an. Man extrahiert mit Essigester, macht die wässrige Phase mit verdünnter Natronlauge alkalisch und extrahiert erschöpfend mit Methylenechlorid. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei Methylenchlorid mit 3 % und mit 5 % Methanol als Elutionsmittel verwendet wird. Die vereinigten Eluate werden mit etherischer Salzsäure auf pH 3 angesäuert und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton versetzt und abgesaugt.

Ausbeute: 20,8 g (69,5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 224-227°C

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

b) N-Methyl-N-(4-piperidinyl)- β -alaninmethylester-dihydrochlorid

Hergestellt durch Hydrieren von N-[1-Benzyl-4-piperidinyl]-N-methyl- β -alaninmethylester-dihydrochlorid mit Palladium auf Kohle (10%ig).

Ausbeute: 15,3 g (95,4 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 194-195°C (Zers.)

R_f-Wert: 0,09 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel VII kann folgende Verbindung hergestellt werden:

- 44 -

(1) N-Methyl-N-(4-piperidinyl)-glycinmethylester-dihydrochlorid

a) N-[1-Benzyl-4-piperidinyl]-N-methyl-glycinmethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[1-Benzyl-4-piperidinyl]glycin-methylester-dihydrochlorid, Paraformaldehyd und Natriumcyanoborhydrid.

b) N-Methyl-N-(4-piperidinyl)-glycinmethylester-dihydrochlorid
Hergestellt aus N-[1-Benzyl-4-piperidinyl]-N-methyl-glycin-methylester-dihydrochlorid durch erschöpfendes Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

Beispiel VIII

N-Acetyl-N-(4-piperidinyl)- β -alanin-methylester-hydrochlorid

a) N-Acetyl-N-[1-benzyl-4-piperidinyl]- β -alanin-methylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 25 g (0,0716 Mol) N-(1-Benzyl-4-piperidinyl)- β -alanin-methylester-hydrochlorid, 20 ml (0,143 Mol) Triethylamin und 8,1 ml (0,0859 Mol) Acetanhydrid in 300 ml Methanol wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend unter Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, mit 2n Natronlauge auf pH 8 eingestellt und mit Essigester erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule mit Methylchlorid, das 3 % Methanol enthält, gereinigt. Die Eluate werden eingeengt, der Rückstand in Aceton gelöst, mit ethrischer Salzsäure auf pH 6 angesäuert und eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton/Ether zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 19 g (74,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 138-140°C (Zers.)

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 9:1)

b) N-Acetyl-N-(4-piperidinyl)-β-alanin-methylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel Vc durch Hydrieren mit Palladium auf Kohle (10%ig).

Ausbeute: 13,2 g (93,2 % der Theorie),

Sehr hygroskopischer Festkörper

Massenspektrum: $M^+ = 228$

R_f -Wert: 0,09 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel IX

N-Acetyl-N-(4-piperidinyl)-glycin-methylester-hydrochlorid

a) N-Acetyl-N-[1-benzyl-4-piperidinyl]-glycin-methylester-hydrochlorid

Hergestellt aus N-[1-Benzyl-4-piperidinyl]glycin-methylester-hydrochlorid und Acetanhydrid.

b) N-Acetyl-N-(4-piperidinyl)-glycin-methylester-hydrochlorid

Hergestellt aus N-Acetyl-N-[1-benzyl-4-piperidinyl]glycin-methylester-hydrochlorid durch erschöpfendes Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

Beispiel X

3-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]propionsäure-dihydrochlorid

a) 3-[4-(1-Benzyl)-piperazin-1-yl]propionsäure-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Benzyl-piperazin und Acrylsäure-methylester analog Beispiel Va..

Ausbeute: 14,7 g (71,5 % der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 262$

R_f -Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

- 46 -

b) 1-(Piperazin-1-yl)-propionsäure-methylester-dihydrochlorid
Hergestellt aus 3-[4-(1-Benzyl)-piperazin-1-yl]propionsäure-
methylester-dihydrochlorid durch Hydrieren über Palladium auf
Kohle (10%ig) analog Beispiel Vc.

Ausbeute: 10,5 g (99 % der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 172$

R_f -Wert: 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.
Ammoniak = 9:1:0,1)

c) 3-[4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]propion-
säure-methylester

Zu einer Lösung von 1,9 g (0,01 Mol) N-Benzyl-4-piperidon
(1,9 ml) und 2,5 g (0,01 Mol) 3-(Piperazin-1-yl)-propionsäure-
methylester-dihydrochlorid in 200 ml Methanol gibt man ca. 4 g
Molsieb 3 Å. Man versetzt mit 1,2 g (0,03 Mol) Natriumcyano-
borhydrid und röhrt über Nacht bei Raumtemperatur. Danach
saugt man das Molsieb ab und engt die Lösung unter Vakuum zur
Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird zwischen Essig-
ester und Wasser verteilt. Die Essigester-Lösung wird getrock-
net und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der verbleibende
Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Me-
thylenchlorid/Methanol = 20:1 und Methylenchlorid/Methanol/
konz. Ammoniak = 9:1:0,1 als Elutionsmittel verwendet werden.

Ausbeute: 2 g Öl (57,7 % der Theorie),

R_f -Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.
Ammoniak = 9:1:0,1)

d) 3-[4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]propion-
säure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-
1-yl]propionsäure-methylester und halbkonzentrierter Salzsäure
analog Beispiel 1.

Ausbeute: 2,2 g (94,0 % der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 331$

R_f -Wert: 0,17 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.
Ammoniak = 4:1:0,1)

- 47 -

Beispiel V:

4-[4-[(1-Benzyl)-piperidinyl]piperazin-1-yl]essigsäure

a) (4-Benzyl-piperazin-1-yl)-essigsäure-methylester

Eine Lösung von 6 g (0,034 Mol) N-Benzyl-piperazin (6 ml), 5,2 g (0,034 Mol) Bromessigsäure-methylester (3,3 ml) und 3,5 g (0,034 Mol) Triethylamin (4,8 ml) in 100 ml Methanol wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wird die Lösung unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand über eine Kieselgel-Säule gereinigt (Elutionsmittel: Methylenechlorid, das 2 % Methanol enthält).

Ausbeute: 7 g Öl (82,8 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

b) Piperazinoessigsäure-methylester-dihydrochlorid

7 g (0,028 Mol) (4-Benzyl-piperazin-1-yl)-essigsäure-methyl-ester werden in 100 ml Methanol, das 1 ml etherische Salzsäure enthält, über Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator bei Raumtemperatur und unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi erschöpfend hydriert. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme und Entfernung des Katalysators engt man zur Trockne ein.

Ausbeute: 4,5 g amorpher Feststoff (100 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

c) 4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazinoessigsäure-methyl-ester

Eine Lösung von 4,5 g (0,028 Mol) Piperazinoessigsäure-methyl-ester-dihydrochlorid und 5,4 g (0,028 Mol) N-Benzyl-4-piperidon (5,3 ml) in 100 ml trockenem Methanol wird mit etherischer Salzsäure bis pH 6 angesäuert. Unter Rühren und bei Raumtemperatur gibt man in diese Lösung 1,9 g (0,028 Mol) Natriumcyanoborhydrid und ca. 4 g Molsieb 3 Å und setzt das Rühren über Nacht fort. Nach Abfiltrieren des Molsiebs wird die Lösung unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die vereinigten organischen

- 48 -

Phasen werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingengegt. Der verbleibende Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt (Elutionsmittel: Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 30:1:0,1). Ausbeute: 6,4 g (81,2 % der Theorie). Massenspektrum: $M^+ = 331$ R_f -Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

d) 4-[4-(1-Benzyl-piperidinyl)piperazin-1-yl]essigsäure
Zu einer Lösung von 3,1 g (0,0094 Mol) 4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)piperazincessigsäure-methylester in 30 ml Tetrahydrofuran und 35 ml Wasser gibt man 2 g (0,047 Mol) Lithiumhydrid und röhrt während 6 Stunden bei Raumtemperatur. Danach fügt man 2,5 g (0,047 Mol) Ammonchlorid zu und engt die Lösung unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird 2 mal mit absolutem Ethanol extrahiert. Die vereinigten Ethanol-Extrakte werden unter Vakuum zur Trockne eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,1). Ausbeute: 2 g (67,4 % der Theorie). Massenspektrum: $M^+ = 317$ R_f -Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

Beispiel XII

N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin

a) 1-Benzyl-4-(4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin

Hergestellt aus N-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidon, N-Benzyl-piperazin und Natriumcyanoborhydrid analog Beispiel XIc.
Ausbeute: 4,8 g (83,1 % der Theorie).
 R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 49 -

b) N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]piperazin

Hergestellt aus 1-Benzyl-4-[4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)piperazin durch Hydrieren mit Palladiumdihydroxid auf Kohle als Katalysator analog Beispiel 3.

Ausbeute: 3,0 g (83,3 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,13 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel VIII

[4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)piperazin-1-yl]-malonsäure

a) [4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)piperazin-1-yl]malonsäure-ethylester

Eine Lösung von 2,8 g (0,0104 Mol) N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)piperazin, 1,8 g (0,0104 Mol) Malonsäure-monoethylester-Kaliumsalz, 3,3 g (0,0104 Mol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 1,4 g (0,0104 Mol) 1-Hydroxy-1-H-benzotriazol und 1 g (0,01 Mol) N-Methyl-morpholin in 100 ml trockenem Dimethylformamid wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend engt man die Lösung unter Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule (Elutionsmittel: Methylenchlorid, das 2 % bzw. 4 % Methanol enthält).

Ausbeute: 1,5 g (37,1 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

b) [4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)piperazin-1-yl]malonsäure

Eine Lösung von 1,5 g (0,039 Mol) [4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)piperazin-1-yl]malonsäure-ethylester in 50 ml Methanol wird mit 5 ml einer in Natronlauge (0,042 Mol) versetzt und während 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach gibt man 5 ml einer in Salzsäure zu und engt die Lösung unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird 3 mal mit absolutem Ethanol versetzt und unter Vakuum eingengeengt. Anschließend verröhrt man mit einer Mischung aus abso-

- 50 -

ludem Ethanol und Methylenechlorid (1:1), saugt die ungelösten anorganischen Salze ab und engt die Lösung unter Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 1,2 g schaumige Substanz (87,4 % der Theorie),

R_f -Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

Beispiel XIV

[4-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino)piperidin

a) N-Benzyl-[4-[4-(4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino)piperidin

Hergestellt aus 4-Amino-N-benzyl-piperidin, N-[4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin, N,N'-Carbonyldiimidazol und Imidazol analog Beispiel 6.

Ausbeute: 5,7 g (63,8 % der Theorie),

R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

b) [4-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino)piperidin

Hergestellt aus N-Benzyl-[4-[4-(4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino)piperidin durch Hydrieren über Palladiumdihydroxid auf Kohle analog Beispiel 3.

Ausbeute: 4,3 g (92,6 % der Theorie),

R_f -Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel XV

4-(4-Piperidinyl)-buttersäuremethylester-hydrochlorid

a) 2-[2-(4-Pyridyl)-ethyl]malonsäure-diethylester-hydrochlorid

In 180 ml absolutem Ethanol löst man 13,4 g (0,583 Mol) Natrium und gibt zu der so entstandenen Lösung portionsweise 204 ml (1,35 Mol) Malonsäure-diethylester, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet. Diesen Niederschlag bringt man durch Er-

- 51 -

wärmen auf 30-40°C und Verdünnen mit absolutem Ethanol in Lösung und tropft innerhalb von 1,5 Stunden unter Rühren eine Lösung von 63 ml (0,583 Mol) 4-Vinylpyridin in 120 ml absolutem Ethanol zu. Nach beendeter Zugabe erhitzt man während 3 Stunden auf Rückflußtemperatur, engt anschließend auf ein kleines Volumen ein und verdünnt mit 450 ml halbkonzentrierter Salzsäure. Man extrahiert zweimal mit Ether, um überschüssigen Malonsäure-diethylester zu entfernen, stellt die wäßrige Phase mit Natriumcarbonat alkalisch und extrahiert erschöpfend mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Essigester/Cyclohexan = 1:1 als Elutionsmittel verwendet wird. Der ölige Rückstand (79,5 g = 50,8 % der Theorie) wird in Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure bis pH 3,5 angesäuert und eingeengt. Der Rückstand kristallisiert über Nacht, wird mit Aceton/Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 65 g (37 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,80 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 2-[2-(4-Piperidinyl)-ethyl]malonsäure-diethylester-hydrochlorid

64,5 g (0,21 Mol) 2-[2-(4-Pyridyl)-ethyl]malonsäure-diethylester-hydrochlorid werden in 400 ml absolutem Ethanol bei Raumtemperatur und einem Wasserstoff-Druck von 50 psi über Platinindioxid als Katalysator erschöpfend hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird die verbleibende Lösung unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton zur Kristallisation gebracht und abgesaugt.

Ausbeute: 62,5 g (95,5 % der Theorie) sehr hygroskopischer Kristalle, die an der Luft zerfließen,

R_f-Wert: 0,22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c) 4-(4-Piperidinyl)-buttersäure-hydrochlorid

Eine Lösung von 62 g (0,201 Mol) 2-[2-(4-Piperidinyl)-ethyl]-malonsäure-diethylester-hydrochlorid in 600 ml konzentrierter Salzsäure wird während 24 Stunden auf Rückflußtemperatur er-

hitzt und anschließend unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Toluol versetzt und eingeengt. Diese Operation wird noch dreimal wiederholt.

Ausbeute: 44,3 g farblose Kristalle, die noch etwas Toluol enthalten.

R_f -Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 9:1)

d) 4-(4-Piperidinyl)-buttersäure-methylester-hydrochlorid

In 800 ml Methanol werden unter Rühren bei -10°C langsam 18 ml (0,242 Mol) Thionylchlorid eingetropft. Anschließend tropft man bei gleicher Temperatur eine Lösung von 44,3 g (0,201 Mol) 4-(4-Piperidinyl)-buttersäure-hydrochlorid in 100 ml Methanol zu, röhrt über Nacht bei Raumtemperatur weiter und engt dann unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird zwischen 50%iger Kaliumcarbonat-Lösung und Ether verteilt. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Ether-Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in Methanol gelöst, mit etherischer Salzsäure bis pH 6 angesäuert und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit Aceton verrieben. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt.

Auswaage: 35,5 g (88,7 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 99-105°C (Zers.)

Beispiel XVI

4-Piperidinyloxyessigsäure-methylester-hydrochlorid

a) N-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

Zu einer Lösung von 10 g (0,05 Mol) N-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinol in 100 ml trockenen Tetrahydrofuran gibt man unter Rühren 2,3 g (0,05 Mol) Natriumhydrid (50%ig in Öl) und röhrt weitere 2 Stunden. Anschließend tropft man unter weiterem Rühren 7,6 g (0,05 Mol) Bromessigsäure-methylester (5 ml) zu und röhrt über Nacht weiter. Das nicht umgesetzte Natriumhydrid wird durch Zugabe von Wasser zerstört. Man extrahiert mit Essigester, trocknet die vereinigten Essigester-Extrakte

- 53 -

und engt diese unter Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid, das 1 % Methanol enthält).

Ausbeute: 4,9 g (36,1 % der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 273$

R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9,5:0,5)

b) 4-Piperidinyloxyessigsäure-methylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 4,9 g (0,018 Mol) N-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester in 10 ml Methanol wird mit 30 ml etherische Salzsäure versetzt und während 4 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend engt man unter Vakuum zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit Ether und saugt den Festkörper ab.

Ausbeute: 3,1 g farbloser Festkörper (82,5 % der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 173$

R_f -Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XVII

α -Brom-4-methoxycarbonylmethoxy-acetophenon

a) 4-Methoxycarbonylmethoxy-acetophenon

Zu einer Lösung von 8 g (0,06 Mol) 4-Hydroxy-acetophenon in 100 ml trockenem Dimethylformamid gibt man 9 g (0,06 Mol) Bromessigsäure-methylester (5,6 ml) und 8 g (0,06 Mol) Kaliumcarbonat. Man erhitzt 5 Stunden lang auf Rückfluß-Temperatur und röhrt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Die Lösung wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 8,6 g amorpher Festkörper (70,3 % der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 208$

R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:1)

b) α -Brom-4-methoxycarbonylmethyloxy-acetophenon

Zu einer Lösung von 2 g (0,0096 Mol) 4-Methoxycarbonylmethyl-oxy-acetophenon in 40 ml Ether und 10 ml Dioxan tropft man unter Rühren und bei Raumtemperatur ein Suspension von 0,0106 Mol Bromdioxan (hergestellt aus 1,7 g Brom und 8 ml Dioxan) in Dioxan. Nach beendeter Zugabe röhrt man weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur und engt anschließend unter Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 1,3 g Rohprodukt,

R_f -Wert: 0,60 Doppelfleck (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:1)

Analog Beispiel XVII kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) 4-(α -Brom-acetyl)-phenyllessigsäuremethylester

Hergestellt aus 4-Acetyl-phenyllessigsäuremethylester und Bromdioxan.

Beispiel XVIII

3-Methoxycarbonylmethyloxy-anilin

a) 3-Methoxycarbonylmethyloxy-nitrobenzol

Zu einer Lösung von 9 g (0,065 Mol) m-Nitrophenol in 100 ml trockenem Dimethylformamid gibt man 8,8 g (0,065 Mol) Kaliumcarbonat und röhrt 1/2 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend gibt man 10,9 g (0,07 Mol) Bromessigsäure-methylester (6,7 ml) zu und erhitzt 5 Stunden lang auf 80°C. Anschließend engt man die Lösung unter Vakuum zur Trockne ein und verteilt den Rückstand zwischen Essigester und Wasser. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 9,2 g (67,3 % der Theorie),

R_f -Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid)

- 55 -

b) 3-Methoxycarbonylmethoxy-anilin

9,2 g (0,046 Mol) 3-Methoxycarbonylmethoxy-nitrobenzol werden in Methanol über 1,5 g Raney-Nickel bei einem Wasserstoffdruck von 50 psi und bei Raumtemperatur erschöpfend hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird die Lösung eingeengt.

Ausbeute: 7,0 g Öl (88,7 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:1)

Beispiel XIX

4-Methoxycarbonylmethoxy-anilin

a) 4-Methoxycarbonylmethoxy-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-Nitrophenol, Bromessigsäure-methylester und Cäsiumcarbonat analog Beispiel XVIIIA.

Ausbeute: 10,4 g (91,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 86-88°C

b) 4-Methoxycarbonylmethoxy-anilin

Hergestellt aus 4-Methoxycarbonylmethoxy-nitrobenzol durch Hydrieren über Raney-Nickel analog Beispiel XVIIIB.

Ausbeute: 9,5 g Harz (98,4 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XX

3-(4-Amino-phenyl)-propionsäure-methylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 15 g (0,0991 Mol) 3-(4-Amino-phenyl)-propionsäure in 100 ml Methanol wird unter Rühren und Kühlen mit Methanol/Eis tropfenweise mit 12,95 g (0,11 Mol) Thionylchlorid (7,93 ml) versetzt. Nach beendeter Zugabe röhrt man weitere 30 Minuten unter Kühlung und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend engt man unter Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol/Ether.

Ausbeute: 16,8 g (85,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 165-167°C

Beispiel XXI4-(Ethoxycarbonyl-2-ethyloxy)-piperidin-trifluoracetata) 4-(Ethoxycarbonyl-2-ethyloxy)-N-tert.butyloxycarbonyl-piperidin

Zu einer Lösung von 10 g (0,0497 Mol) N-tert.Butyloxycarbonyl-4-piperidinol in 20 ml Dioxan gibt man 0,3 g (0,0027 Mol) Kalium-tert.butylat und anschließend tropfenweise und unter Röhren 13,5 ml (0,124 Mol) Acrylsäure-ethylester und erhitzt während 7 Stunden auf Rückflußtemperatur. Nach Röhren über Nacht bei Raumtemperatur wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule gereinigt (Elutionsmittel: Cyclohexan/Essigester = 10:3).

Ausbeute: 4,5 g Öl (30 % der Theorie),

R_f -Wert: 0,80 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-(Ethoxycarbonyl-2-ethyloxy)-piperidin-trifluoracetat

4,5 g (0,015 Mol) 4-(Ethoxycarbonyl-2-ethyloxy)-N-tert.butyl-moxycarbonyl-piperidin werden in einer Mischung aus 30 ml Methylenchlorid und 20 ml Trifluoressigsäure 4 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man engt unter Vakuum zur Trockne ein und erhält 4,5 g eines farblosen Öls.

R_f -Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XXII4-Amino-1,2-phenyldioxy-diessigsäuredimethylester-hydrochlorida) 4-Nitro-1,2-phenyldioxy-diessigsäuredimethylester

Eine Lösung von 10 g (0,0645 Mol) 4-Nitrobenzkatechin, 12,8 ml (0,135 Mol) Bromessigsäuremethylester und 18,7 g (0,135 Mol) Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylformamid wird während 5 Stunden auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand

- 57 -

zwischen Wasser und Essigester verteilt, die organische Phase wird getrocknet und unter Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 11,4 g (59 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,90 (Kieselgel; Methylenchlorid)

b) 4-Amino-1,2-phenylendioxy-diessigsäuredimethylester-hydrochlorid

11,4 g (0,0381 Mol) 4-Nitro-1,2-phenylendioxy-diessigsäuredimethylester werden in 160 ml Methanol und 40 ml 1N Salzsäure bei Raumtemperatur und einem Wasserstoff-Druck von 50 psi über Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator erschöpfend hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird die verbleibende Lösung unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 10,6 g (93,9 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XXIII

3-(4-Amino-phenyloxy)-propionsäureethylester-hydrochlorid

a) 3-(4-Nitro-phenyloxy)-propionsäureethylester

Eine Mischung aus 10 g (0,0719 Mol) p-Nitrophenol, 2 ml Triton B und 20 ml (0,1797 Mol) Acrylsäuremethylester wird 20 Stunden lang auf Rückflußtemperatur erhitzt und anschließend unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Essigester verteilt. Anschließend wird die organische Phase getrocknet und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule chromatographiert, wobei Methylenchlorid als Elutionsmittel dient. Der verbleibende Rückstand wird mit Petrolether verrieben und abgesaugt.

Schmelzpunkt: 50-53°C

R_f-Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid)

- 58 -

b) 3-(4-Amino-phenyloxy)-propionsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-(4-Nitro-phenyloxy)-propionsäureethylester durch erschöpfende Hydrierung analog Beispiel XXIIb, wobei Ethanol als Lösungsmittel verwendet wird.

R_f-Wert: 0,75 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XXIV

4-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]-benzoësäure

a) 4-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]-benzoësäurebenzylester

Eine Mischung aus 10 g (0,0438 Mol) 4-Hydroxy-benzoësäurebenzylester, 12 ml (0,1095 Mol) Acrylsäuremethylester und 2 ml Triton B wird während 20 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Einengen unter verminderterem Druck wird der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die organische Phase wird getrocknet, eingeengt und der Rückstand über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenechlorid als Elutionsmittel verwendet wird. Öl.

R_f-Wert: 0,85 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]-benzoësäure

Hergestellt aus 4-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]-benzoësäurebenzylester durch erschöpfende Hydrierung analog Beispiel XXIIb, wobei Ethanol als Lösungsmittel verwendet wird.

Schmelzpunkt: 141-143°C.

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XXV

4-[[4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-anilin

a) 4-[[4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-tert.-butyloxycarbonyl-anilin

Hergestellt aus 4-tert.Butyloxycarbonylamino-benzoësäure, (4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-dihydrochlorid, Tri-

- 59 -

ethylamin und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel XIIIa.
Schmelzpunkt: 270-276°C (Zers.)

b) 4-[(4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl)-carbonyl]-anilin

Hergestellt aus 4-[(4-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl)-carbonyl]-tert.butyloxycarbonyl-anilin und 50%iger Tri-
fluoresigsäure in Methylenchlorid analog Beispiel 2. Schaum.
 R_f -Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XXVI

3-[(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-anilin

a) 3-[(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-[(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, 3-Nitro-benzoësäure, Triethylamin und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel XIIIa. Gelber Schaum.

R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 3-[(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-anilin

Hergestellt aus 3-[(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-nitrobenzol durch erschöpfende Hydrierung analog Beispiel XXIIb. Schaum.

R_f -Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:0,5)

Beispiel XXVII

3-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]-benzoësäure

a) 3-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]-benzoësäurebenzyliester
 Hergestellt aus 3-Hydroxy-benzoësäurebenzyliester, Acrylsäure-
 ethylester und Triton B analog Beispiel 8.
 R_f-Wert: 0,90 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 3-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]-benzoësäure
 Hergestellt aus 3-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]-benzoësäure-
 benzyliester durch erschöpfende Hydrierung analog Beispiel
 XXIIB, wobei Ethanol als Lösungsmittel verwendet wird.
 Schmelzpunkt: 88-90°C

Beispiel XXVIII

3-[(4-Methoxycarbonylmethyl)-piperidinyl]-propionsäure-hydro-
 chlorid

a) 3-[(4-Methoxycarbonylmethyl)-piperidinyl]-propionsäure-
 tert.-butylester
 Hergestellt aus 4-Piperidinyl-essigsäuremethylester-hydrochlorid,
 Acrylsäure-tert.butylester und Triton B analog Beispiel
 8.
 R_f-Wert: 0,75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 3-[(4-Methoxycarbonylmethyl)-piperidinyl]-propionsäure-hy-
 drochlorid
 Hergestellt aus 3-[(4-Methoxycarbonylmethyl)-piperidinyl]-pro-
 pionsäure-tert.butylester und 50%iger Trifluoressigsäure in
 Methylenchlorid analog Beispiel 2.
 R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 61 -

Beispiel XXIX

3-[4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-propionsäure

a) 3-[4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-propionsäureethylester

Hergestellt aus [4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, Acrylsäureethylester und Triton B analog Beispiel 8.

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

b) 3-[4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-propionsäure

Hergestellt aus 3-[4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-propionsäureethylester und in Natronlauge analog Beispiel IIIb.

R_f-Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XXX

[4-trans-[2S-(4-Piperazinyl)-propionyl]amino-cyclohexancarbonsäuremethylester

a) 4-trans-(N-tert.Butyloxycarbonyl-L-alanyl)-amino-cyclohexancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 2,5 g (0,013 Mol) N-tert.Butyloxycarbonyl-L-alanin und 3,9 ml (0,028 Mol) Triethylamin in 100 ml trockenem Dimethylformamid gibt man bei -50°C unter Rühren 1,8 ml (0,0145 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und röhrt eine Stunde lang bei Raumtemperatur weiter. Anschließend gibt man 2,6 g (0,013 Mol) 4-Amino-cyclohexancarbonsäuremethyl-ester-hydrochlorid zu und läßt über Nacht stehen. Nach Einengen und Verteilen des Rückstandes zwischen Wasser und Essigester wird die organische Phase getrocknet und erneut zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird aus Ether/Petrolether kristallisiert.

- 62 -

Ausbeute: 3,47 g (80 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 136-137°C

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-trans-(L-Alanyl)-amino-cyclohexancarbonsäuremethylester-
 trifluoracetat

Hergestellt aus 3,4 g (0,01 Mol) 4-trans-(tert.Butyloxycarbonyl-L-alanyl)-amino-cyclohexancarbonsäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid analog Beispiel 2.

Ausbeute: 6 g öliges Rohprodukt.

R_f-Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c) 4-trans-[2S-(4-(1-Benzyl-piperazinyl))-propionyl]amino-
cyclohexancarbonsäuremethylester

Eine Lösung des rohen Rückstandes aus Beispiel XXXb (0,01 Mol), 14 ml (0,08 Mol) N-Ethyl-diisopropylamin und 2,8 g (0,01 Mol) N-Benzyl-N,N-bis-(2-chlorethyl)-amin-hydrochlorid in 40 ml Ethanol wird während 20 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Anschließend wird die Lösung unter reduziertem Druck eingeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Der nach Trocknen und Einengen verbleibende Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei Methylenchlorid, das 8 % Methanol und 0,3 % konz. Ammoniak enthält, als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 2,1 g öliges Produkt (52,1 % der Theorie).

R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

d) 4-trans-[2S-(4-Piperazinyl)-propionyl]amino-cyclohexancarbonsäuremethylester

Hergestellt durch erschöpfendes Hydrieren von 2,05 g (0,0053 Mol) 4-trans-[2S-(4-(1-Benzyl-piperazinyl))-propionyl]amino-cyclohexancarbonsäuremethylester mit Palladium auf Kohle (10%ig) analog Beispiel 3.

Ausbeute: 1,4 g (88,6 % der Theorie) eines ölichen Produktes.

R_f-Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 63 -

Beispiel XXX

4-trans-[2S-(4-Piperazinyl)-3-(4-methoxyphenyl)propionyl]-amino-cyclohexancarbonsäuremethylester

a) 4-trans-(N-tert-Butyloxycarbonyl-O-methyl-L-tyrosyl)-amino-cyclohexancarbonsäuremethylester

Hergestellt aus N-tert-Butyloxycarbonyl-O-methyl-L-tyrosin, 4-Amino-cyclohexancarbonsäuremethylester-hydrochlorid, Chlorameisensäureisobutylester und Triethylamin analog Beispiel XXXa.

Schmelzpunkt: 151-153°C,

R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

b) 4-trans-(O-Methyl-L-tyrosyl)-amino-cyclohexancarbonsäuremethylester-trifluoracetat

Hergestellt aus 4-trans-(N-tert-Butyloxycarbonyl-O-methyl-L-tyrosyl)-amino-cyclohexancarbonsäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid analog Beispiel 2.

R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

c) 4-trans-[2S-(1-Benzyl-piperazin-4-yl)-3-(4-methoxy-phenyl)-propionyl]-amino-cyclohexancarbonsäuremethylester

Hergestellt aus 4-trans-[(O-Methyl-L-tyrosyl)-amino]-cyclohexancarbonsäuremethylester-trifluoracetat, N-Ethyl-diisopropylamin und N-Benzyl-N,N-bis-(2-chlorethyl)-amin-hydrochlorid analog Beispiel XXXc.

Schmelzpunkt:

R_f-Wert:

d) 4-trans-[2S-(4-Piperazinyl)-3-(4-methoxyphenyl)-propionyl]-amino-cyclohexancarbonsäuremethylester

Hergestellt durch erschöpfendes Hydrieren von 4-trans-[2S-(4-(1-Benzylpiperazinyl))-3-(4-methoxyphenyl)-propionyl]-amino]-cyclohexancarbonsäuremethylester mit Palladium auf Kohle (10%ig) analog Beispiel 3.

- 64 -

Schmelzpunkt:

R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel XXXII

N-[2S-(4-Piperazinyl)-propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

a) N-(tert.Butyloxycarbonyl-L-alanyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

Hergestellt aus N-tert.Butyloxy-L-alanin, 4-Piperidinyloxyessigsäure-methylester-hydrochlorid, Chlorameisensäure-isobutylester und Triethylamin analog Beispiel XXXa.

b) N-(L-Alanyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester-trifluoracetat

Hergestellt aus N-(tert.Butyloxycarbonyl-L-alanyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester und Trifluoressigsäure in Methylchlorid analog Beispiel 2.

c) N-[2S-(4-(1-Benzyl-piperazinyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

Hergestellt aus N-(L-Alanyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester-trifluoracetat, N-Ethyl-diisopropylamin und N-Benzyl-N,N-bis-(2-chlorethyl)-amin-hydrochlorid analog Beispiel XXXc.

d) N-[2S-(4-Piperazinyl)propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

Hergestellt durch erschöpfendes Hydrieren von N-[2S-(4-(1-Benzyl-piperazinyl))-propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester mit Palladium auf Kohle (10%ig) analog Beispiel 3.

- 65 -

Beispiel XXXII

N-[2S-(4-Piperazinyl)-3-(4-methoxyphenyl)-propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

a) N-(tert.Butyloxycarbonyl-O-methyl-L-tyrosyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

Hergestellt aus N-tert.Butyloxycarbonyl-O-methyl-L-tyrosin, 4-Piperidinyloxyessigsäure-methylester-hydrochlorid, Chlorameisensäureisobutylester mit Triethylamin analog Beispiel XXXa.

b) N-(O-Methyl-L-tyrosyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methyl-ester-trifluoracetat

Hergestellt aus N-(tert.Butyloxycarbonyl-O-methyl-L-tyrosyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester und 50%iger Trifluoresigsäure in Methylenchlorid analog Beispiel 2.

c) N-[2S-(4-(1-Benzyl-piperazinyl))-3-(4-methoxyphenyl)-propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

Hergestellt aus N-(O-Methyl-L-tyrosyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester-trifluoracetat, N-Ethyl-diisopropylamin und N-Benzyl-N,N-bis-(2-chlorethyl)-amin-hydrochlorid analog Beispiel XXXa.

d) N-[2S-(4-Piperazinyl)-3-(4-methoxyphenyl)-propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester

Hergestellt durch erschöpfendes Hydrieren von N-[2S-(4-Piperazinyl)-3-(4-methoxyphenyl)-propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester mit Palladium auf Kohle (10%) analog Beispiel 3.

Beispiel XXXIV

[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-oxalsäure

a) [4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-oxalsäuremethylester

Zu einer Suspension aus 5 g (16,3 mMol) 4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl-piperazin-hydrochlorid und 4,6 ml (32,7 mMol) Triethylamin in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren und Kühlen mit Eis 2 g (16,3 mMol) Oxalsäuremethylester-chlorid. Anschließend röhrt man weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur. Man dampft unter reduziertem Druck zur Trockne ein und verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Essigester. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderterem Druck zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 5,8 g Öl (99,8 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

b) [4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-oxalsäure

Zu einer Lösung von 5,8 g (16,3 mMol) [4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-oxalsäuremethylester in 100 ml Tetrahydrofuran gibt man 49 ml einer in Natronlauge und führt 3 Stunden lang bei Raumtemperatur. Anschließend fügt man 49 ml einer in Salzsäure zu und engt unter verminderterem Druck zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit absolutem Ethanol versetzt und erneut zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 3,0 g (53,9 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

Massenspektrum: M⁺ = 341

- 67 -

Beispiel XXXV

4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenylessigsäure

a) 4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenylessigsäurebenzylester

Zu einer Suspension von 8,4 g (0,035 Mol) 4-Hydroxy-phenylesigsäurebenzylester und 4,8 g (0,035 Mol) getrocknetem Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylformamid gibt man nach 45 Minuten Rühren bei Raumtemperatur langsam 5,3 g (0,038 Mol) Bromessigsäuremethylester und erhitzt anschließend unter weiterem Rühren während 5 Stunden auf 80°C. Hiernach wird über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Man filtriert vom Festkörper ab und engt die Mutterlauge unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid als Elutionsmittel dient.

Ausbeute: 7,9 g amorpher Festkörper (72,9 % der Theorie)

b) 4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenylessigsäure

7,8 g (0,025 Mol) 4-Methoxycarbonylmethyloxy-phenylessigsäurebenzylester werden in 150 ml Methanol in Gegenwart von 8 g Palladiumhydroxid auf Kohle bei Raumtemperatur und unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi erschöpfend hydriert. Nach Entfernen des Katalysators wird die Mutterlauge unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt. Es verbleiben 4,7 g (89,5 % der Theorie) eines harzigen Rohproduktes.

Beispiel XXXVI

1-Jod-2-(4-methoxycarbonylmethyloxyphenyl)-ethan

a) 2-(4-Methoxycarbonylmethyloxyphenyl)-ethanol

Hergestellt aus 2-(4-Hydroxyphenyl)-ethanol, Kaliumcarbonat und Bromessigsäuremethylester analog Beispiel XXXVa.

b) 1-Jod-2-(4-methoxycarbonylmethyloxyphenyl)-ethan

Zu einer Lösung von 4,16 g (19,6 mMol) 2-(4-Methoxycarbonylmethyloxyphenyl)-ethanol, 5,7 g (21,6 mMol) Triphenylphosphin und 1,84 g (29,3 mMol) Imidazol in 200 ml Toluol gibt man un-

- 68 -

ter Röhren bei Raumtemperatur 5,5 g (21,6 mMol) Jod und röhrt während einer Stunde bei Raumtemperatur weiter. Es scheidet sich ein Niederschlag aus, der abgesaugt und verworfen wird. Die Mutterlauge wird unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt und mit Petrolether erhitzt. Das ausgefallene Triphenyloxid wird abgesaugt und die Mutterlauge wieder zur Trockne eingeengt. Es verbleibt ein rohes Öl.

Ausbeute: 2,8 g (55 % der Theorie).

Beispiel XXXVII

N-Benzyl-N-[4-trans-[4-(4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]-amin

a) 4-trans-Benzylloxycarbonylamino]cyclohexyl-isocyanat

Zu einer Lösung von 3 g (10,8 mMol) 4-trans-Benzylloxycarbonylaminocyclohexyl-carbonsäure und 1,1 g (10,8 mMol) Triethylamin in 30 ml Dioxan gibt man 2,9 g (10,8 mMol) Diphenylphosphorylazid und erhitzt während 5 Stunden auf Rückflußtemperatur. Nach Abkühlen wird unter verminderterem Druck zur Trockne eingeengt. Das Rohprodukt (3,1 g) wird ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

b) N-[4-trans-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl-benzylloxycarbonylamin
Eine Lösung von 3 g (10,8 mMol) rohem 4-trans-Benzylloxycarbonylamino]cyclohexyl-isocyanat, 3,3 g (10,8 mMol) [4-(1-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid und 1,1 g (10,8 mMol) Triethylamin in 10 ml Dioxan wird 60 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wird unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol 9:1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 4,1 g (69 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 69 -

c) N-[4-trans-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino)cyclohexyl]-amin

4,1 g (7,5 mMol) N-[4-trans-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino)cyclohexyl]-benzyl-oxy carbonylamin werden in 100 ml Methanol über Palladium auf Kohle (10%ig) erschöpfend hydriert.

3,3 g amorpher Festkörper (100 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

d) N-Benzyl-N-[4-trans-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino)cyclohexyl]-amin

3,3 g (8,1 mMol) N-[4-trans-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino)cyclohexyl]-amin werden zusammen mit 0,9 g (8,1 mMol) Benzaldehyd in 100 ml Methanol über Raney-Nickel bei 50°C und 50 psi Wasserstoff-Druck erschöpfend hydriert. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 100:4,5:0,45 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 2,1 g (52,2 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

Beispiel XXXVII-

2-(4-Isocyanato-phenoxy)-essigsäurebutylester

240 ml (0,462 mMol) einer 1,93 molaren Lösung von Phosgen in Toluol werden unter Kühlen und Rühren bei 0°C langsam mit einer Lösung von 40 g (0,154 mMol) 2-(4-Aminophenoxy)essigsäurebenzylester in 450 ml Toluol versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung abgebrochen und die Reaktionslösung in einem Ölbad am Rückfluß erhitzt. Nach 3,5 Stunden wird das Ölbad abgeschaltet und die Lösung über Nacht nachgeführt, wobei sie langsam auf Raumtemperatur kommt. Danach wird im Vakuum das Toluol abdestilliert.

Ausbeute: 43,7 g rohes Öl (100 % der Theorie).

- 70 -

Beispiel XXXIX

2-(4-Aminophenoxy)-essigsäurebenzylester

a) 2-(4-Nitrophenoxy)-essigsäurebenzylester

27,6 g (0,2 Mol) 4-Nitrophenol werden in 300 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 27,6 g (0,2 Mol) getrocknetem Kaliumcarbonat 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden unter Röhren 50,4 g (0,22 Mol = 34,9 ml) Bromessigsäurebenzylester zugetroffen, um dann die Suspension 5 Stunden auf 80°C (Ölbadtemperatur) zu erhitzen. Das Ölbad wird dann abgeschaltet und die Suspension weitere 15 Stunden gerührt, wobei das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur kommt. Die ungelösten anorganischen Salze werden abgesaugt und die Mutterlauge im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst und nach zweimaligem Waschen mit Wasser über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das angefallene Produkt wird in Ether suspendiert und abgesaugt. Ausbeute: 55,4 g (96,4 % der Theorie).

b) 2-(4-Aminophenoxy)-essigsäurebenzylester

27,0 g (0,094 mMol) 2-(4-Nitrophenoxy)-essigsäurebenzylester werden in 1200 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 5 g Rhodium auf Kohle mit Wasserstoff bei Raumtemperatur und 3 bar hydriert. Nach ca. 2 Stunden ist die Wasserstoffaufnahme beendet und nach Absaugen des Katalysators wird die Mutterlauge im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in ca. 300 ml Methylenchlorid suspendiert und nach Filtration zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 19,9 g Öl (82,3 % der Theorie).

- 71 -

Beispiel XL

N-(1-Benzyl-3-pyrrolidinyl)-piperazin-dihydrochlorid

a) N-(1-Benzyl-3-pyrrolidinyl)-N-ethoxycarbonyl-piperazin-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 9,4 g 1-Benzyl-3-pyrrolidinon, 8,8 g Piperazin-N-carbonsäureethylester und 3,0 ml Eisessig in 100 ml Tetrahydrofuran gibt man portionsweise 14,5 g Natriumtriacetoxyborhydrid. Die Suspension wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Natriumcarbonat-Lösung zu und extrahiert die wässrige Phase mit Essigester. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Zugabe von wenig Methanol wird mit etherischer Salzsäure ein pH-Wert von 3 eingestellt und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben und abgenutscht.

Ausbeute: 15,4 g (87 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,56 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

b) N-(1-Benzyl-3-pyrrolidinyl)-piperazin-dihydrochlorid

Eine Lösung von 21,4 g N-(1-Benzyl-3-pyrrolidinyl)-N-ethoxycarbonyl-piperazin-hydrochlorid in 200 ml konzentrierter Salzsäure wird im Autoklav 8 Stunden auf 130°C erwärmt. Die Lösung wird über Aktivkohle filtriert und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben und abgenutscht.

Ausbeute: 16,5 g (91 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,58 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

Beispiel XII1-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-piperidin-4-yl-carbonsäurea) 1-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-piperidin-4-yl-carbonsäurebenzylester

Eine Lösung von 2,2 g 4-Piperidinyl-carbonsäurebenzylester, 1,95 g 4-Brombuttersäure-ethylester und 2,22 g Triethylamin in 25 ml Chloroform wird 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Es werden 0,5 ml 4-Brombuttersäureethylester zugegeben und weitere 3 Stunden erhitzt. Die Reaktionslösung wird zwischen Methylenchlorid und 0,5 M Natronlauge verteilt. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck abgedampft und der Rückstand mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (9:1:0.1) über Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 2,7 g (81 % der Theorie) eines Öls,
 R_f -Wert: 0,14 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1:2)

b) 1-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-piperidin-4-yl-carbonsäure

Eine Lösung von 2,7 g 1-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-piperidin-4-yl-carbonsäurebenzylester in 40 ml Ethanol wird in Gegenwart von 0,4 g Palladium auf Kohle bei einem Druck von 50 psi bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter verminderter Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (4:1:0.2) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 1,7 g (85 % der Theorie),
 R_f -Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 4:1:0.2)

Beispiel XIII4-[2-(Carboxy)-ethyl]-1-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-piperidina) 4-(2-(Benzylloxycarbonyl)-ethyl)-piperidin

9,7 g 4-(2-Carboxyethyl)-piperidin-hydrochlorid (Schmelzpunkt: 240-250 °C, hergestellt durch Hydrierung von 3-(4-Pyridyl)-

- 73 -

acrylsäure in Eisessig in Gegenwart von Platinoxid und anschließender Behandlung mit Salzsäure), 30 ml Benzylalkohol, 3 g p-Toluolsulfonsäure und 50 ml Toluol werden 1,5 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verminderem Druck eingeengt. Zum Rückstand gibt man 50 ml Eiswasser und extrahiert mit tert. Butyl-methylether. Die wässrige Phase wird alkalisch gestellt und mit tert. Butyl-methylether extrahiert. Der Extrakt wird mit Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderem Druck abgedampft.

Ausbeute: 9,0 g (73 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:1)

b) 4-[2-(Benzylloxycarbonyl)-ethyl]-1-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-piperidin

Zu 9,0 g 4-[2-(Benzylloxycarbonyl)-ethyl]-piperidin und 5,2 g N-Ethyl-diisopropylamin in 70 ml Acetonitril werden unter Rühren im Eisbad 6,35 g Bromessigsäureethylester in 20 ml Acetonitril zugetropft und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter verminderem Druck abgedampft und der Rückstand rasch zwischen tert. Butyl-methylether, Eiswasser und 10 ml 2N Natronlauge verteilt. Die organische Phase wird mit Eiswasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderem Druck abgedampft.

Ausbeute: 10,5 g (83 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,64 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 95:5:1)

c) 4-[2-(Carboxy)-ethyl]-1-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-piperidin

10 g 4-[2-(Benzyloxycarbonyl)-ethyl]-1-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-piperidin werden in 150 ml Tetrahydrofuran 4 Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 50 psi in Gegenwart von 1,3 g Palladium auf Aktivkohle hydriert. Das Lösungsmittel wird unter verminderem Druck abgedampft und der Rückstand mit Diethylether und wenig Aceton kristallisiert.

- 74 -

Ausbeute: 5,8 g (79 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 65-67°C

Beispiel VIII

4-[2-(Carboxy)-ethyl]-1-[(cyclohexyloxycarbonyl)-methyl]-piperidin

Die Herstellung erfolgt analog den Beispielen XLIIa bis c. Anstelle des Bromessigsäureethylesters wird der Bromessigsäurecyclohexylester (Siedepunkt: 102 -104°C bei 16 mbar, hergestellt durch Umsetzung von Bromessigsäurechlorid mit Cyclohexanol in Pyridin/Essigsäureethylester in Gegenwart einer katalytischen Menge von 4-Dimethylaminopyridin) eingesetzt.

Schmelzpunkt: 85-88°C

Beispiel XIV

trans-4-[(4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl)-carbonyl]-cyclohexancarbonsäure

(a) trans-4-[(4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl)-carbonyl]-cyclohexancarbonsäureethylester
 1,68 g N-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin, 1,0 g trans-4-Cyclohexandicarbonsäuremonoethylester, 1,93 g 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und 1,5 g Triethylamin werden in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand zwischen 0,5N Natronlauge und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (20:1:0.1) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 2,1 g (95 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.97 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

- 75 -

(b) trans-4-[(4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl)-carbonyl]-cyclohexancarbonsäure

Hergestellt aus trans-4-[(4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl)-carbonyl]-cyclohexancarbonsäureethylester durch Verseifung mit Lithiumhydroxid analog Beispiel 24.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 424$

R_f -Wert: 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

Beispiel XIV

1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-[(piperidin-4-yl)-carbonyl]-piperazin-trihydrochlorid

(a) 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-[(1-(tert.butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)carbonyl]-piperazin

Hergestellt analog Beispiel XIIa. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (9:1:0.1) über Kieselgel chromatographiert.

R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

b) 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-[(piperidin-4-yl)-carbonyl]-piperazin-trihydrochlorid

Eine Suspension von 1,7 g 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-[(1-(tert.butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-carbonyl]-piperazin in 20 ml Dioxan, 400 ml Methanol und 50 ml etherischer Salzsäure wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt soviel Wasser zu bis eine klare Lösung entsteht. Nach 2 Stunden wird das Lösungsmittel unter verminderter Druck abgedampft und der Rückstand getrocknet.

Ausbeute: 1,3 g (100 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 326-330°C

Massenspektrum: $M^+ = 370$

R_f -Wert: 0,52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

- 76 -

Beispiel XVI

[4-(Aminomethyl)-piperidin-1-yl]-essigsäure-tert.butylester

(a) [4-(Aminocarbonyl)-piperidin-1-yl]-essigsäure-tert.butylester

9,0 g Piperidin-4-carbonsäureamid, 11,3 g Bromessigsäure-tert.-butylester und 10,4 g Kaliumcarbonat in 100 ml Aceton werden 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter verminderterem Druck abgedampft und der Rückstand in Wasser gelöst. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abgedampft. Das Rohprodukt wird mit Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak (9:1:0,1) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 15,0 g (88 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

b) [4-(Aminomethyl)-piperidin-1-yl]-essigsäure-tert.butylester

Zu 20 ml einer 1M Lösung von Diboran in Tetrahydrofuran tropft man eine Lösung von 2,42 g [4-(Aminocarbonyl)-piperidin-1-yl]-essigsäure-tert.butylester in 30 ml Tetrahydrofuran und erhitzt 4 Stunden zum Rückfluß. Man gibt 10 ml einer 1M Lösung von Diboran in Tetrahydrofuran zu und refluxiert weitere 5 Stunden. Man gibt Wasser dazu und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die wässrige Phase wird unter verminderterem Druck eingedampft und der Rückstand mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (4:1:0,25) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 0,95 g (42 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

- 77 -

Beispiel XLVII:

[4-(Carboxymethyloxy)-1-piperidyl]-essigsäuremethylester

a) [4-(tert.Butyloxycarbonyl-methyloxy)-1-piperidyl]-essigsäuremethylester

Zu einer Lösung von 5,0 g 4-Piperidyl-oxyessigsäure-tert.butylester und 3,9 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 40 ml Methanol gibt man bei 0°C 2,2 ml Bromessigsäuremethylester. Man röhrt 10 Minuten bei 0°C und weitere 72 Stunden bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird unter verminderem Druck abgedampft und das Rohprodukt mit Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak (16:1:0,1) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 4,19 g (64 % der Theorie), .

R_f-Wert: 0,75 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

b) [4-(Carboxymethyloxy)-1-piperidyl]-essigsäuremethylester

Eine Lösung von 2,52 g [4-(tert.Butyloxycarbonyl-methyloxy)-1-piperidyl]-essigsäuremethylester in 10 ml Trifluoressigsäure und 10 ml Methylenchlorid wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gehöert. Das Lösungsmittel wird unter verminderem Druck eingedampft. Zum Rückstand gibt man 8,3 ml 1N Salzsäure und dampft erneut ein. Nach der Zugabe von 40 ml Aceton fällt ein Niederschlag aus, der abgenutscht und getrocknet wird.

Ausbeute: 1,55 g (66 % der Theorie), .

R_f-Wert: 0,21 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,25)

Beispiel XLVIII:

1-(2-Amino-ethyl)-4-piperidin-carbonsäureethylester

a) 1-[2-(Dibenzylamino)-ethyl]-4-piperidin-carbonsäureethylester

Eine Lösung von 4,6 ml 4-Piperidin-carbonsäureethylester, 9,07 g N-(2-Chlor-ethyl)-dibenzylamin und 10,3 ml N-Ethyl-

- 78 -

diisopropylamin in 20 ml Methanol wird 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft und das Rohprodukt mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (16:1:0,1) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 7,9 g (69 % der Theorie),

R_f -Wert: 0,64 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

b) 1-(2-Amino-ethyl)-4-piperidin-carbonsäureethylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 7,9 g 1-[2-(Dibenzylamino)-ethyl]-4-piperidin-carbonsäureethylester in 100 ml Ethanol und 21 ml 1N Salzsäure wird mit Wasserstoff bei 50°C und einem Druck von 3 bar in Gegenwart von 1,0 g Palladium auf Kohle hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben und abgenutscht.

Ausbeute: 3,5 g (71 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 128-130°C

R_f -Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel II

trans-4-[N-(tert.Butyloxycarbonylmethyl)-N-(phenylsulfonyl)-aminomethyl]-cyclohexan-carbonsäure

a) trans-4-(Aminomethyl)-cyclohexan-carbonsäuremethylester

Eine Lösung von 15,7 g trans-4-(Aminomethyl)-cyclohexancarbonsäure in 150 ml etherischer Salzsäure und 1000 ml absolutem Methanol wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand mit Ether verrieben und abgenutscht.

Ausbeute: 19,6 g (94 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 178-180°C

- 79 -

b) trans-4-[N-(Phenylsulfonyl)-aminomethyl]-cyclohexan-carbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 10,4 g trans-4-(Aminomethyl)-cyclohexan-carbonsäuremethylester und 150 g Pyridin in 100 ml Tetrahydrofuran tropft man 9,7 g Benzolsulfonsäurechlorid und röhrt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird unter verminderter Druck eingedampft und der verbleibende Feststoff mehrmals mit Wasser verrührt und abgenutscht.

Ausbeute: 8,1 g (52% der Theorie),

R_f-Wert: 0,64 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

c) trans-4-(N-(tert.Butyloxycarbonylmethyl)-N-(phenylsulfonyl)-aminomethyl)-cyclohexan-carbonsäure-methylester

Eine Suspension von 3,11 g trans-4-[N-(Phenylsulfonyl)-aminomethyl]-cyclohexan-carbonsäuremethylester, 1,95 g Bromessigsäure-tert.butylester und 4,0 g Kaliumcarbonat in 50 ml Aceton wird 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Man gibt weitere 1,95 g Bromessigsäure-tert.butylester zu und erhitzt weitere 4 Stunden. Der Feststoff wird abgenutscht und das Filtrat unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Essigester/Wasser verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Cyclohexan/Essigester (4:1) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 3,9 g (91% der Theorie),

Schmelzpunkt: 119-121°C

R_f-Wert: 0,32 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 4:1)

d) trans-4-(N-(tert.Butyloxycarbonylmethyl)-N-(phenylsulfonyl)-aminomethyl)-cyclohexan-carbonsäure

Eine Lösung aus 2,13 g trans-4-[N-(tert.Butyloxycarbonylmethyl)-N-(phenylsulfonyl)-aminomethyl]-cyclohexan-carbonsäuremethylester und 0,63 g Lithiumhydroxid-hydrat in 40 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Wasser wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 1M Salzsäure neutralisiert und das Tetrahydrofuran abgedampft. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase getrocknet und einge-

- 80 -

dampft. Das Rohprodukt wird mit Cyclohexan/Essigester (1:2) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 1,55 g (75% der Theorie),

Schmelzpunkt: 129-132°C

R_f-Wert: 0,59 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:2)

Beispiel L

N-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin

Hergestellt aus N-Methyl-piperid-4-on und N-Benzyl-piperazin durch reduktive Aminalkylierung mit Natriumcyanborhydrid in Methanol und anschließende Abspaltung der Benzylschutzgruppe durch Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohle.

R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniumchlorid = 4:1:0,25)

Beispiel LI

(1-(2-Carboxy-ethyl)-4-hydroxy-piperidin-4-yl)-essigsäure-tert.butylester

a) (1-Benzyl-4-hydroxy piperidin-4-yl)-essigsäure-tert.-butylester

Zu 42 ml einer 1,5 molaren Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Cyclohexan in 75 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man bei -70°C 8,9 ml Essigsäure-tert.butylester. Man führt 10 Minuten bei -70°C und tropft anschließend 9,4 ml N-Benzyl-piperid-4-on zu. Nach 30 Minuten bei -70°C wird das Kühlbad entfernt und bis zum Erreichen der Raumtemperatur weitergeführt. Die Reaktionslösung wird in 100 ml Wasser gegossen und die erhaltene wässrige Phase mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft.

Ausbeute: 16,1 g (quantitativ) Rohprodukt,

Schmelzpunkt: 56°C

- 81 -

R_f-Wert: 0,49 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz Ammoniak = 9:1:0,1)

b) '4-Hydroxy-piperidin-4-yl)-essigsäure-tert.butylester

Eine Lösung von 1,6 g (1-Benzyl-4-hydroxy-piperidin-4-yl)-essigsäure-tert.butylester in 20 ml Methanol wird mit Wasserstoff in Gegenwart von 0,3 g Palladium auf Kohle bei 50°C und einem Wasserstoffdruck von 3 bar hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter verminderterem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Methylenchlorid/Methanol/-konz. Ammoniak (9:1:0,1 bis 4:1:0,25) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 0,98 g (88% der Theorie),

Schmelzpunkt: 97-99°C

R_f-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,25)

c) [1-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-4-hydroxy-piperidin-4-yl]-essigsäure-tert.butylester

Hergestellt aus (4-Hydroxy-piperidin-4-yl)-essigsäure-tert.-butylester analog Beispiel 8.

Ausbeute: quantitativ,

R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

d) [1-(2-Carboxy-ethyl)-4-hydroxy-piperidin-4-yl]-essigsäure-tert.butylester

Hergestellt aus [1-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-4-hydroxy-piperidin-4-yl]-essigsäure-tert.butylester analog Beispiel 22.

Ausbeute: quantitativ,

Massenspektrum: M⁺ = 287

R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,25)

- 82 -

Herstellung der Endprodukte:

Beispiel 1

[4-trans-[3-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]propionyl]-amino]cyclohexancarbonsäure-dihydrochlorid

Eine Lösung von 0,22 g (0,00058 Mol) [4-trans-[3-[4-(Piperidinyl)-piperazin-1-yl]propionyl]amino]cyclohexancarbonsäure-methylester in 20 ml halbkonzentrierter Salzsäure wird während 4 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend unter Vakuum zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit Aceton versetzt und erneut zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben, abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 0,21 g (82,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 286-288°C

R_f-Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

Analog Beispiel 1 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) [3-[4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-amino]cyclohexyl]propionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [3-[4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 318-320°C

Massenspektrum: M⁺ = 366

R_f-Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(2) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]malonylamino]-cyclohexancarbonsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-malonylamino]cyclohexancarbonsäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 256-258°C

- 83 -

Massenspektrum: $M^+ = 380$

R_f -Wert: 0,07 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(3) 3-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidino-propionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino)piperidinopropionsäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 281-283°C

Massenspektrum: $M^+ = 335$

R_f -Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(4) [4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-piperidinoessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino)piperidinoessigsäure-methylester-trihydrochlorid.

Massenspektrum: $M^+ = 353$

R_f -Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,25)

(5) N-[4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyll-β-alanin-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-piperidinyll-β-alaninmethylester-trihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 282-284°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 367$

R_f -Wert: 0,60 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 6:4)

(6) N-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 293-294°C (Zers.)

R_f -Wert: 0,57 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 6:4)

- 84 -

- (7) N-Acetyl-N-[4-[(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbo-piperidinyl]- β -alanin-dihydrochlorid
Hergestellt aus N-Acetyl-N-[4-[(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]- β -alanin-methylester-dihydrochlorid.
 Öl.
 Massenspektrum: $M^+ = 409$
 R_f -Wert: 0,70 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-triumchlorid-Lösung = 3:2)
- (8) N-Methyl-N-[4-[(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbo-piperidinyl]- β -alanin-trihydrochlorid
Hergestellt aus N-Methyl-N-[4-[(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]- β -alanin-methylester-trihydrochlorid.
- (9) N-[[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]- (piperidin-4-yl)-carbonyl]- β -alanin-dihydrochlorid
Hergestellt aus N-[[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]- (piperidin-4-yl)-carbonyl]- β -alanin-methylester-dihydrochlorid.
 Schmelzpunkt: 272-274°C (Zers.)
 Massenspektrum: $M^+ = 395$
 R_f -Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)
- (10) N-[4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinylglycin-trihydrochlorid
Hergestellt aus N-[4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]glycin-methylester-trihydrochlorid.
- (11) N-Methyl-N-[4-[(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbo-piperidinylglycin-trihydrochlorid
Hergestellt aus N-Methyl-N-[4-[(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]glycin-methylester-trihydrochlorid.

- 61 -

(12) N-Acetyl-N-[4-[(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinylglycin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Acetyl-N-[4-[(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinylglycin-methylester-dihydrochlorid.

(13) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-4-(4-piperidinyl)-buttersäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-4-(4-piperidinyl)-buttersäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 296-298°C (Zers.)

R_f-Wert: 0,45 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-triumchlorid-Lösung = 6:4)

(14) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester-trihydrochlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: M⁺ = 368

R_f-Wert: 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(15) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]-4-piperidinylessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]-4-piperidinylessigsäure-methylester-trihydrochlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: M⁺ = 352

R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(16) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]piperazinoessigsäure-tetrahydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]-piperazinoessigsäure-methylester-tetrahydrochlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 354

(17) [4-trans-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]amino]-
cyclohexancarbonsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]amino]cyclohexancarbonsäure-methylester-trihydrochlorid.
Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: $M^+ = 352$

R_f -Wert: 0,85 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-triumchlorid-Lösung = 3:2)

(18) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-methylester-trihydrochlorid.
Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 367$

R_f -Wert: 0,63 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-triumchlorid-Lösung = 3:2)

(19) [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]phenoxy]-
essigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]phenoxy]essigsäure-methylester-trihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 265-270°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 362$

R_f -Wert: 0,075 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(20) [3-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]phenoxym]essigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [3-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]phenoxy]essigsäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 240-242°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 363$

R_f -Wert: 0,07 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

- 87 -

(21) 4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]phenylessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]-phenylessigsäure-methylester-trihydrochlorid.

(22) [3-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]phenylpropionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl-amino]phenyl)propionsäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 289-292°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 360

R_f-Wert: 0,80 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-triumchlorid-Lösung = 6:4)

(23) [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]phenoxylessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl-amino]phenoxy]essigsäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 263-265°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 362

R_f-Wert: 0,75 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-triumchlorid-Lösung = 6:4)

(24) N-[4-trans-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl-aminocyclohexyl]glycin-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-trans-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)-carbonylaminocyclohexyl]glycin-methylester-trihydrochlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 368

R_f-Wert: 0,095 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(25) N-[4-trans-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl-aminocyclohexyl]sarkosin-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-trans-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)-carbonylaminocyclohexyl]sarkosin-methylester-trihydrochlorid.

- 88 -

(26) N-Acetyl-N-[4-trans-[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminocyclohexyl]glycin-dihydrochlorid
Hergestellt aus N-Acetyl-N-[4-trans-[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminocyclohexyl]glycinmethylester-dihydrochlorid.

(27) N-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-phenyl]glycin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]glycinmethylester-dihydrochlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 362$

(28) N-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]sarkosin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]sarkosin-methylester-dihydrochlorid.

(29) N-Acetyl-N-[4-[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-aminophenyl]glycin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Acetyl-N-[4-[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]glycin-methylester-dihydrochlorid.

(30) N-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-3-(piperidin-4-yloxy)-propionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-3-(piperidin-4-yloxy)-propionsäure-ethylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 288-290°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 368$

R_f -Wert: 0,65 (Reversed Phase Platte RP 18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 3:2)

(31) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminocyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminocyclohexyloxy]essigsäure-methylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 290-295°C (Zers.)

- 89 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 369$

R_f -Wert: 0,75 (Reversed Phase Platte RP 18; Methanol/5%ige Na-triumchlorid-Lösung = 3:2)

(32) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-(piperidin-4-yloxy)-essigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-(piperidin-4-yloxy)-essigsäure-methylester-dihydrochlorid.

(33) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-(piperidin-4-yl)-carbonylglycin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-(piperidin-4-yl)-carbonylglycin-ethylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 276-278°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 382$

R_f -Wert: 0,21 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(34) N-Benzyl-N-[4-(4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl-aminophenyl]glycin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Benzyl-N-[4-(4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylaminophenyl]glycin-methylester-dihydrochlorid.

(35) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxy]essigsäure-tert.butylester.

Schmelzpunkt: 290-296°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 369$

R_f -Wert: 0,75 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-triumchlorid-Lösung = 3:2)

(36) [3,4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenyliendioxydiessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [3,4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-amino]phenyliendioxydiessigsäure-dimethylester-dihydrochlorid.

- 90 -

Schmelzpunkt: 70-80°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 435$

(37) 3-[4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]propionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]propionsäureethylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 190-192°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 377$

R_f -Wert: 0,55 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-triumchlorid-Lösung = 3:2)

(38) 3-[4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-phenoxy]propionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenoxy]propionsäureethylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 277-280°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 362$

R_f -Wert: 0,45 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-triumchlorid-Lösung = 3:2)

(39) 4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenylessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenylessigsäureethylester-dihydrochlorid.

(40) [4-trans-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-amino]cyclohexyl]essigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]essigsäuremethylester-dihydrochlorid.

(41) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenyl- β -alanin-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenyl- β -alaninethylester-dihydrochlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 361$

- 91 -

R_f-Wert: 0,52 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-triumchlorid-Lösung = 3:2)

(42) N-[3-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]phenyl]-β-alanidihydrochlorid

Hergestellt aus N-[3-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]phenyl]-β-alanineethylester-dihydrochlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: M⁺ = 360

R_f-Wert: 0,75 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-triumchlorid-Lösung = 3:2)

(43) 3-[3-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]phenyloxy]propionsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[3-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]phenyloxy]propionsäureethylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 262-264°C (Zers.)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 362

R_f-Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(44) N-4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylethyl]-piperidinylessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylethyl]piperidinylessigsäureethylester-trihydrochlorid.

Massenspektrum: M⁺ = 366

R_f-Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(45) N-4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)-malonyl]piperidinylessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)malonyl]piperidinylessigsäuremethylester-dihydrochlorid.

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: M⁺ = 380

R_f-Wert: 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(46) N-4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)-ethylicarbonyl]-
piperidinylessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)ethylcarbonyl]piperidinylessigsäuremethylester-trihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 229-233°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 367$

R_f -Wert: 0,55 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-triumchlorid-Lösung = 3:2)

(47) [4-trans-[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)propionyl]-
aminocyclohexancarbonsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester-trihydrochlorid.

Amorphe Substanz.

Massenspektrum: $M^+ = 366$

R_f -Wert: 0,70 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-triumchlorid-Lösung = 3:2)

(48) [4-trans-[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-
(3-(4-methoxyphenyl))propionylamino]cyclohexancarbonsäure-
trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionylamino]cyclohexancarbon-säuremethylester-trihydrochlorid.

Amorphe Substanz.

Massenspektrum: $M^+ = 472$

R_f -Wert: 0,55 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Na-triumchlorid-Lösung = 3:2)

(49) N-[(2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)propionyl)-
4-piperidinyloxyessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)propionyl)-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester-trihydrochlorid.

- 93 -

(50) N-[(2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl))- (3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl))- (3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-ethylester.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 489$

R_f-Wert: 0,68 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchlorid-Lösung = 3:2)

(51) [N-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]oxallylamino]-cyclohexancarbonsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-oxallylamino]-cyclohexancarbonsäuremethylester-dihydrochlorid.

(52) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)oxallyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)oxallyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester-dihydrochlorid.

(53) 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylmethyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylmethyl]-phenoxy]essigsäuremethylester-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: ab 148°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 361$

R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(54) 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl]phenoxy]-essigsäure-trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl]phenoxy]essigsäuremethylester-trihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 312-315°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 348$

R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(55) N-[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-piperidin-4-carbonsäure

Hergestellt durch Umsetzung von [N-[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidin-4-carbonsäure-methyl-ester mit halbkonzentrierter Salzsäure.

(56) [4-[[[-4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-amino-methyl]-piperidin-1-yl]-essigsäure-trihydrochlorid

Es wird [4-[[[-4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-aminomethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäure-tert.butylester eingesetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Rückstand wird mit Methanol verrieben und abgenutscht.

Schmelzpunkt: Sinterung ab 270°C

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 368$

R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 3:1:0.2)

(57) [4-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-3-on-1-yl]-carbonyl-amino]-phenoxy]-essigsäure-hydrochlorid

(58) [4-[[2-Methyl-4-(piperidin-4-yl)-piperazin-3-on-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure-hydrochlorid

(59) [4-[[2-Methyl-4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure-dihydrochlorid

(60) [4-[[2-[[4-Methoxy-phenyl]-methyl]-4-(piperidin-4-yl)-piperazin-3-on-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure-hydrochlorid

(61) [4-[[4-(Piperidin-4-yl)-tetrahydrochinoxalin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure-dihydrochlorid

(62) 4-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-2,5-dion-1-yl]-methylcarbonyl]-phenoxy]-essigsäure-hydrochlorid

- 95 -

(63) α -[trans-4-[(4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-carbo-nyli]-cyclohexylcarbonylamino]- α -(phenylmethyl)-essigsäure

Der Rückstand wird mit Methanol/Dioxan/konz. Ammoniak (2:1:0,2) über Kieselgel chromatographiert.

Schmelzpunkt: Sinterung ab 210-220°C

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 471

R_f-Wert: 0,32 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,2)

(64) α -(Aminocarbonylmethyl)- α -[trans-4-[(4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-cyclohexylcarbonylamino]-essigsäure-difluoracetat

Hergestellt aus α -(Aminocarbonylmethyl)- α -[trans-4-[(4-[1-(tert.butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexylcarbonylamino]-essigsäure und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 438

R_f-Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,2)

Beispiel 2

3-[4-trans-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]-cyclohexyl]propionsäure-methylester-dihydrochlorid

Zu einer Lösung von 1,6 g (0,0033 Mol) 3-[4-trans-(4-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-amino]cyclohexyl]propionsäure-methylester in 10 ml Methanol gibt man 20 ml etherische Salzsäure und lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Anschließend engt man unter Vakuum zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit Aceton und engt wieder zur Trockne ein. Der feste Rückstand wird mit Aceton verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Schmelzpunkt: 311-313°C

Massenspektrum: M^+ = 380

R_f-Wert: 0,09 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

- 96 -

Analog Beispiel 2 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]malonylamino]-
cyclohexylcarbonsäure-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-pi-
peridinyl)-piperazin-1-yl]malonylamino]cyclohexylcarbonsäure-
methylester und etherischer Salzsäure in Methanol.

Schmelzpunkt: 254-256°C

Massenspektrum: $M^+ = 394$

R_f -Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(2) 3-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinopropionsäure-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinopropionsäure-
methylester und etherischer Salzsäure in Methanol.

Schmelzpunkt: 275-277°C

Massenspektrum: $M^+ = 381$

R_f -Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(3) [4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinoessigsäure-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)piperazin-1-yl]carbonylamino]piperidinoessigsäure-methyl-
ester und etherischer Salzsäure in Methanol.

Schmelzpunkt: 260-265°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 367$

R_f -Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(4) N-[4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]piperidinyl]- β -alanin-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-tert.Butyloxycarbonyl-N-[4-[4-(4-(1-tert.-butyloxycarbonyl-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]piperidinyl]- β -alanin-methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in

- 97 -

Methylenchlorid. Es wird mit Salzsäure das Trihydrochlorid hergestellt.

Schmelzpunkt: 273-275°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 381

(5) N-Acetyl-N-[4-[(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-
piperidinyl-β-alanin-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Acetyl-N-[4-[(4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-β-alanin-methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Schmelzpunkt: 260-262°C (Zers.)

(6) N-Methyl-N-[4-[(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbo-
nypiperidinyl-β-alanin-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-N-methyl-β-alanin-methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

(7) N-[4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]pi-
peridinylglycin-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-tert.Butyloxycarbonyl-N-[4-[(4-(1-tert.-butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]pi-
peridinyl]glycin-methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in
Methylenchlorid.

(8) N-Methyl-N-[4-[(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]car-
bonylpiperidinylglycin-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-N-methyl-glycin-methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

(9) N-Acetyl-N-[4-[(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]car-
bonylpiperidinylglycin-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Acetyl-N-[4-[(4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]- (piperidinyl)-

- 98 -

glycin-methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

(10) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-4-(4-piperidinyl)-buttersäure-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-4-(4-piperidinyl)-buttersäure-methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Schmelzpunkt: 306-307°C (Zers.)

R_f-Wert: 0,15 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/ 5%ige Natriumchlorid-Lösung = 6:4)

(11) [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]phenoxy]-essigsäure-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]phenoxy]essigsäure-methylester und etherischer Salzsäure.

Schmelzpunkt: 245-247°C

Massenspektrum: M⁺ = 375

R_f-Wert: 0,095 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(12) [3-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]phenoxyl-essigsäure-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [3-[(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]phenoxy]essigsäure-methylester und etherische Salzsäure.

Schmelzpunkt: 250-252°C

Massenspektrum: M⁺ = 376

R_f-Wert: 0,095 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(13) 4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)-acetyl]phenylessigsäure-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]phenylessigsäure-methylester und etherischer Salzsäure.

- 99 -

(14) [3-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]phenylpropionsäure-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [3-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]phenyl]propionsäure-methylester und etherischer Salzsäure.

Schmelzpunkt: 292-295°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 374

R_f-Wert: 0,80 (Reversed Phase Platte RP 18; Methanol/5%ige Na-triumchlorid-Lösung = 3:2)

(15) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-3-(piperidin-4-yloxy)-propionsäure-ethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-3-(piperidin-4-yloxy)-propionsäure-ethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Amorpher Feststoff

Massenspektrum: M⁺ = 390

R_f-Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(16) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yl]-carbonyl-β-alaninemethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yl]-carbonyl-β-alaninemethylester und etherischer Salzsäure in Methanol.

Schmelzpunkt: 288-290°C

Massenspektrum: M⁺ = 409

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammoniak = 2:1:0,25)

(17) [3,4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]-phenylendioxydiessigsäuredimethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [3,4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]-phenylendioxydiessigsäuredimethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

- 100 -

Schmelzpunkt: 240-242°C

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 465$

(18) 3-[4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxypropionsäureethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]propionsäureethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Schmelzpunkt: 245-250°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 404$

R_f -Wert: 0,85 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(19) 3-[4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenoxypropionsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenoxy]propionsäureethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Schmelzpunkt: 304-306°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 389$

R_f -Wert: 0,09 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(20) 4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]-phenylessigsäureethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenylessigsäureethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

(21) [4-trans-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]cyclohexyl]essigsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]essigsäure-methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

- 101 -

(22) N-[3-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenyl]-
 β -alaninethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[3-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-pi-
peridinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-phenyl]- β -alaninethylester
und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.
Amorpher Feststoff.

Massenspektrum: $M^+ = 388$

(23) 3-[(3-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]phen-
ylloxypropionsäureethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(3-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperi-
dinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl)phenyloxy]propionsäureethyl-
ester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Schmelzpunkt: 290-295°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 389$

R_f -Wert: 0,1 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(24) N-4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbylethyl]pi-
piperidinylessigsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperi-
dinyl)-piperazin-1-yl]carbylethyl)piperidinylessigsäure-
methylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.
Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: $M^+ = 380$

R_f -Wert: 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammo-
niak = 9:1:0,1)

(25) N-4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)malonyl]piperidi-
nylessigsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperi-
dinyl)-piperazin-1-yl]malonyl)piperidinylessigsäuremethylester
und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Schaum, Massenspektrum: $M^+ = 394$

R_f -Wert: 0,13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammo-
niak = 9:1:0,1)

- 102 -

(26) N-4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)ethylcarbonyl]piperidinylessigsäuremethylester-trihydrochlorid
 Hergestellt aus N-4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]ethylcarbonylpiperidinylessäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.
 Schaum, Massenspektrum: $M^+ = 394$
 R_f -Wert: 0,095 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammonium = 9:1:0,1)

(27) [4-trans-[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]propionylaminocyclohexancarbonsäuremethylester-trihydrochlorid
 Hergestellt aus [4-trans-[2S-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]propionylamino]cyclohexancarbon-säuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.
 Schmelzpunkt: 262-266°C (Zers.)
 Massenspektrum: $M^+ = 380$
 R_f -Wert: 0,06 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(28) [4-trans-[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)-(3-(4-methoxyphenyl))]propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester-trihydrochlorid
 Hergestellt aus 4-trans-[2S-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)-(3-(4-methoxyphenyl))-propionylamino]-cyclohexancarbonsäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.
 Amorpher Festkörper.
 Massenspektrum: $M^+ = 486$
 R_f -Wert: 0,21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammonium = 9:1:0,1)

(29) N-[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-propionyl-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester-trihydrochlorid
 Hergestellt aus N-[2S-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]propionyl-4-piperidinyloxyessäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

- 103 -

(30) N-[[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[2S-(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

(31) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]oxalylamino]-cyclohexancarbonsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]oxalylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester und etherischer Salzsäure.

Schmelzpunkt: 325°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 380

R_f-Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz.Ammomia = 9:1:0,1)

(32) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]oxalyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]oxalyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester und etherischer Salzsäure.

Schmelzpunkt: 280-282°C

Massenspektrum: M⁺ = 396

(33) N-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester und etherischer Salzsäure.

(34) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylmethyl]-phenoxy]essig-säuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylmethyl]phenoxy]essigsäuremethylester und etherischer Salzsäure.

- 104 -

Schmelzpunkt: 265-267°C (Zers.)

Massenspektrum: $M^+ = 375$

R_f -Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(35) [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)-2-ethyl]phenoxy]-essigsäuremethylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)-2-ethyl]phenoxy]essigsäuremethylester und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Schmelzpunkt: 182-188°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 362$

R_f -Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,1)

(36) N-Benzyl-N-[4-trans-[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminocyclohexyl]glycin-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-Benzyl-N-[4-trans-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)]carbonylaminocyclohexyl]glycin und 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid. Öl.

R_f -Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(37) N-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-phenyllglycinmethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)]carbonylaminophenyl]glycinmethylester und etherischer Salzsäure.

Massenspektrum: $M^+ = 375$

(38) N-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino-phenyllsarkosinmethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)]carbonylaminophenyl]sarkosinmethylester und etherischer Salzsäure.

- 105 -

(39) N-Benzyl-N-[4-[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]glycinmethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-Benzyl-N-[4-[4-(*i*-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]glycinmethylester und etherischer Salzsäure.

(40) [4-[2-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäurecyclohexylester-trihydrochlorid

Die Umsetzung wird in Dioxan/etherischer Salzsäure (3:1) durchgeführt. Der Niederschlag wird abgenutscht und getrocknet.

Massenspektrum: $M^+ = 448$

R_f -Wert: 0,36 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(41) [trans-4-[[4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexylcarbonylaminol-essigsäuremethylester-dihydrochlorid

Die Umsetzung wird in einem Gemisch aus wasserfreiem Methanol/Dioxan/etherischer Salzsäure (1:1:1) durchgeführt. Nach 1,5 Stunden wird der Niederschlag abgenutscht und getrocknet.

Schmelzpunkt: 303-306°C

Massenspektrum: $M^+ = 394$

R_f -Wert: 0,23 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(42) [4-[[[4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-methyloxyl-piperidin-1-yl]-essigsäuremethylester

Das Rohprodukt wurde mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (4:1:0.25) über Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum: $M^+ = 382$

R_f -Wert: 0,36 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

- 106 -

(43) 1-[2-[(4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-carbonylamino]-
ethyl-piperidin-4-carbonsäuretertylester-trihydrochlorid

Die Umsetzung wird in einem Gemisch aus absolutem Dioxan/absolutem Ethanol/etherischer Salzsäure (1:1:2) durchgeführt. Der Niederschlag wird abgenutscht und getrocknet.

Schmelzpunkt: Sinterung ab 288°C

Massenspektrum: $M^+ = 395$

R_f -Wert: 0,23 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(44) N-[[trans-4-[(4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-cyclohexyl-methyl]-N-(phenylsulfonyl)-aminoessigsäure

Hergestellt aus N-[[trans-4-[(4-[(1-(tert.Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-cyclohexyl]-methyl]-N-(phenylsulfonyl)-aminoessigsäure-tert.butylester mit 50%iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid. Das Rohprodukt wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (2:1:0.2) über Kieselgel chromatographiert.

Schmelzpunkt: ab 298°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 507$

R_f -Wert: 0,22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.2)

(45) 1-[trans-4-[(4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-cyclonexylcarbonylamino]-1-(phenylmethyl)-essigsäuremethylester-dihydrochlorid

Die Umsetzung wird in einem Gemisch aus wasserfreiem Methanol/Dioxan/etherischer Salzsäure (1:1:1) durchgeführt. Nach 4 Stunden wird der Niederschlag abgenutscht und getrocknet.

Schmelzpunkt: 290-300°C

Massenspektrum: $M^+ = 484$

R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

- 107 -

(46) [4-Hydroxy-1-[2-[(4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-ethyl]-piperidin-4-yl]-essigsäure-trihydrochlorid
Hergestellt aus [1-[2-[(4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-ethyl]-4-hydroxy-piperidin-4-yl]-essigsäure-
tert.butylester mit 50%iger Trifluoressigsäure in Methylen-
chlorid. Es wird mit 1N Salzsäure das Trihydrochlorid herge-
stellt.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 383$

R_f -Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

Beispiel 3

[4-trans-[3-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]propionyl]-
amino]cyclohexancarbonsäure-methylester

0,8 g (0,0017 Mol) [4-trans-[3-[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-
piperazin-1-yl]propionyl]amino]cyclohexancarbonsäure-methyl-
ester werden in 20 ml Methanol bei Raumtemperatur und einem
Wasserstoffdruck von 50 psi über Palladiumdihydroxid auf Kohle
als Katalysator erschöpfend hydriert. Der Katalysator wird
abgesaugt und die Lösung auf ein kleines Volumen eingeengt.
Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt.

Ausbeute: 0,42 g (65 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 173-178°C

Massenspektrum: $M^+ = 380$

R_f -Wert: 0,18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.
Ammoniak = 4:1:0,2)

Analog Beispiel 3 können folgende Verbindungen hergestellt
werden:

(1) N-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-methylester-
dihydrochlorid durch Hydrierung über Palladium auf Kohle
(10%).

- 108 -

Schmelzpunkt: 284-286°C (Zers.)

R_f-Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

(2) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

amorpher Festkörper

Massenspektrum: M⁺ = 382

R_f-Wert: 0,32 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(3) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]-4-piperidinylessigsäure-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]-4-piperidinylessigsäure-methylester durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

Schmelzpunkt: 250-253°C

Massenspektrum: M⁺ = 366

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(4) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]piperazino-essigsäure-methylester-tetrahydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]piperazinoessigsäure-methylester durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

Schmelzpunkt: 130-135°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 367

R_f-Wert: 0,065 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

(5) [4-trans-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]amino]-cyclohexancarbonsäure-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans[(4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]amino]cyclohexancarbonsäure-methylester-trihydrochlorid durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

- 109 -

Schmelzpunkt: 275-277°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 366

(6) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-[(4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]-3-(4-piperidinyl)-propionsäure-methylester-trihydrochlorid durch Hydrieren über Palladium auf Kohle

Schmelzpunkt: 247-249°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 380

(7) [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]phenoxy]essigsäure-methylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[(4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]phenoxy]essigsäure-methylester durch Hydrieren über Palladiumdihydroxid auf Kohle.

Schmelzpunkt: 266-269°C

Massenspektrum: M⁺ = 376

R_f-Wert: 0,65 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Kochsalz-Lösung)

(8) 1-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-[(piperidin-4-yl)-carbonylglycin-ethylester-dihydrochlorid]

Hergestellt aus N-[(4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-[(piperidin-4-yl)-carbonylglycin-ethylester und Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator.

Schmelzpunkt: 295-296°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 409

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(9) [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]phenoxy]essigsäure-pivaloyloxymethylester

Hergestellt aus [4-[(4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]phenoxy]essigsäure-pivaloyloxymethylester durch Hydrieren über Palladiumdihydroxid auf Kohle.

- 110 -

(10) [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]phenoxylessigsäure-(1-ethoxy)-carbonyloxyethylester

Hergestellt aus [4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure-(1-ethoxy)-carbonyloxyethylester durch Hydrieren über Palladiumdihydroxid auf Kohle.

(11) [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]-phenoxylessigsäure-tert.butylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-tert.butylester durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig) in Wasser.

Schmelzpunkt: 288-290°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 419$

R_f -Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(12) N-[4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-phenyl]- β -alaninethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus N-[4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenyl]- β -alaninethylester-dihydrochlorid durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

Schmelzpunkt: 286-290°C

Massenspektrum: $M^+ = 388$

(13) N-[(2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl))- (3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-tert.butylester

Hergestellt aus N-[(2S-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl))- (3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-tert.butylester durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

(14) [4-trans-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]aminocyclohexyloxyessigsäure-tert.butylester

Hergestellt aus [4-trans-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyloxy]essigsäure-tert.butylester durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

- 111 -

Schmelzpunkt: 139-141°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 424

(15) N-[4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-aminocyclohexylglycin-trihydrochlorid

Hergestellt aus N-Benzyl-N-[4-trans-[4-(4-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminocyclohexyl]glycin-trihydrochlorid durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

Amorpher Festkörper.

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 368

R_f-Wert: 0,095 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(16) 3-[4-trans-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]aminocyclohexyl]propionsäure-tert.butyylester

Hergestellt aus 3-[4-trans-[(4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]amino]-cyclohexyl]propionsäure-tert.butyylester durch Hydrieren über Palladium auf Kohle (10%ig).

R_f-Wert: 0,16 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(17) [4-[[4-(3-Pyrrolidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäureethylester

Das Lösungsmittel wird abgedampft und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum: M⁺ = 376

R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,25)

(18) 4-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-piperidin-1-yl-buttersäureethylester

Eine Lösung von 0,65 g 4-[[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-piperidin-1-yl-buttersäureethylester in 40 ml Ethanol wird in Gegenwart von 0,2 g Palladium auf Aktivkohle bei einem Druck von 50 psi bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit

- 112 -

Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (4:1:0.2) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 0,31 g (59 % der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 394$

R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(19) [4-[(2-[(4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-ethyl-piperidin-1-yl)-essigsäureethylester]

Hergestellt analog Beispiel 3(17)

Schmelzpunkt: ab 240°C Sinterung

Massenspektrum: $M^+ = 394$

R_f -Wert: 0,39 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(20) 3-[(4-[(4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-piperidin-1-yl)-carbonyl-propionsäuremethylester-hydrochlorid] Die Hydrierung wird in Methanol unter Zugabe von einem Molekivalent 1M Salzsäure durchgeführt. Der Rückstand wird mit wenig Essigsäureethylester/Méthanol verrieben und abgenutscht.

Schmelzpunkt: ab 275°C Sinterung

Massenspektrum: $M^+ = 394$

R_f -Wert: 0,41 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

(21) [4-[(4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-3-on-1-yl)-carbonyl-amino]-phenoxy]-essigsäuremethylester

(22) [4-[(2-Methyl-4-(piperidin-4-yl)-piperazin-3-on-1-yl)-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäureethylester

(23) [4-[(2-Methyl-4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäureethylester

(24) [4-[[2-[(4-Methoxy-phenyl)-methyl]-4-(piperidin-4-yl)-piperazin-3-on-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäuremethylester

- 113 -

(25) [4-[[4-(Piperidin-4-yl)-tetrahydrochinoxalin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäuremethylester

(26) 4-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-2,5-dion-1-yl]-methylcarbonyl]-phenoxy]-essigsäuremethylester

(27) [4-[2-[[4-(Pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyll-piperidin-1-yl]-essigsäurecyclohexylester]

Hergestellt analog Beispiel 3(18).

Massenspektrum: $M^+ = 434$

R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

(28) [1-[2-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyll-4-hydroxy-piperidin-4-yl]-essigsäure-tert.butylester]

Hergestellt analog Beispiel 3(18).

Massenspektrum: $M^+ = 438$

R_f -Wert: 0,27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

Beispiel 4

3-[4-trans-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-cyclohexyl]propionsäure-cyclohexylester-dihydrochlorid

Durch eine Suspension von 300 mg (0,7 mMol) 3-[4-trans-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure-dihydrochlorid in 20 ml Cyclohexanol leitet man während einer halben Stunde einen schwachen Strom von Salzsäure-Gas. Nach etwa 5 Minuten tritt klare Lösung ein. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und erwärmt anschließend noch zwei Stunden lang auf Rückfluss-Temperatur. Nach dem Abkühlen gießt man auf Ether und saugt den Niederschlag ab.

Ausbeute: 240 mg (67,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 324-326°C

Massenspektrum: $M^+ = 448$

- 114 -

R_f -Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol/konz.
Ammoniak = 2:1:0,25)

Analog Beispiel 4 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 3-[4-trans-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-
amino]cyclohexylpropionsäure-isobutylester-dihydrochlorid
Hergestellt aus 3-[4-trans-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure-dihydrochlorid und Isobutanol.

Schmelzpunkt: > 315°C

Massenspektrum: M^+ = 422

R_f -Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol/konz.
Ammoniak = 2:1:0,25)

(2) 3-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]pi-
piperidinopropionsäure-isobutylester-trihydrochlorid
Hergestellt aus 3-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbo-
nylamino]piperidinopropionsäure-dihydrochlorid und Isobutanol.

(3) 3-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]pi-
piperidinopropionsäure-cyclohexylester-trihydrochlorid
Hergestellt aus 3-[4-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbo-
nylamino]piperidinopropionsäure-dihydrochlorid und Cyclo-
hexanol.

(4) 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]pi-
piperidinoessigsäure-isobutylester-trihydrochlorid
Hergestellt aus 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-
amino]piperidinoessigsäure-dihydrochlorid und Isobutanol.

(5) 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]pi-
piperidinoessigsäure-cyclohexylester-trihydrochlorid
Hergestellt aus 4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-
amino]piperidinoessigsäure-dihydrochlorid und Cyclohexanol.

- 115 -

(6) [4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxylessigsäure-isopropylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxylessigsäure-dihydrochlorid und Isopropanol.

Schmelzpunkt: 296-298°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 405$

R_f -Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(7) [4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxylessigsäure-isobutylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxylessigsäure-dihydrochlorid und Isobutanol.

Schmelzpunkt: 308-310°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 419$

R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(8) [4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxylessigsäure-neopentylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxylessigsäure-dihydrochlorid und Neopentylalkohol.

Schmelzpunkt: 250-252°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 433$

R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(9) [4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxylessigsäure-cyclopentylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxylessigsäure-dihydrochlorid und Cyclopentanol.

Schmelzpunkt: 298-300°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 431$

R_f -Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,2)

- 116 -

(10) [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]-phenoxylessigsäure-cycloheptylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-dihydrochlorid und Cycloheptanol.

Harz

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 459$

R_f -Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,2)

(11) [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]-phenoxylessigsäure-butylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-dihydrochlorid und 1-Butanol.

Schmelzpunkt: 300-301°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 419$

R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(12) [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]-phenoxylessigsäure-cyclohexylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-dihydrochlorid und Cyclohexanol.

Schmelzpunkt: 291-293°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 445$

R_f -Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

(13) [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]-phenoxylessigsäure-ethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-dihydrochlorid und Ethanol.

Schmelzpunkt: 288-290°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 391$

R_f -Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

- 117 -

(14) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxysäuremethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminocyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid und Methanol.

(15) N-[[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyloxysäureethylester

Hergestellt aus N-[[2S-(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyloxysäure-trihydrochlorid und Ethanol.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 517$

R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(16) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxysäureethylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminocyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid und Ethanol.

(17) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxysäureisopropylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminocyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid und Isopropanol.

(18) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxysäureisobutylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminocyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid und Isobutanol.

Schmelzpunkt: 316-320°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 425$

R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

- 118 -

(19) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxycyano-essigsäurecyclohexylester-dihydrochlorid
Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminocyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid und Cyclohexanol.

Schmelzpunkt: 311-314°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 451$

Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(20) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxycyano-essigsäurecyclopentylester-dihydrochlorid
Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminocyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid und Cyclopentanol.

Schmelzpunkt: 309-311°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 437$

Rf-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

(21) [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxycyano-butylester-dihydrochlorid
Hergestellt aus [4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminocyclohexyloxy]essigsäure-dihydrochlorid und 1-Butanol.

Beispiel 5

N-tert.Butyloxycarbonyl-N-[[4-[4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl]-β-alanin-methylester

Eine Mischung von 4,2 g (0,0068 Mol) rohem N-tert.Butyloxycarbonyl-N-[4-(1-(4-nitrophenyloxycarbonyl)-piperidinyl)]-β-alanin-methylester, 1,8 g (0,0068 Mol) N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]piperazin und 2,3 ml (0,0136 Mol) N-Ethyl-diisopropylamin wird während 4 Stunden auf 140°C erhitzt.

- 119 -

hitzt. Nach dem Abkühlen wird zwischen Essigester und Wasser verteilt, die organische Phase mit Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule gereinigt (Elutionsmittel: Methylenchlorid mit 2,5 %, 3 %, 4 % Methanol).

Ausbeute: 1,3 g farbloser Schaum (33,6 % der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 581$

R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 5 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) N-Acetyl-N-[(4-[4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylpiperidinyl-β-alanin-methylester
Hergestellt aus N-Acetyl-N-[4-[1-(4-nitrophenyloxycarbonyl)-piperidinyl]]-β-alanin-methylester (Herstellung analog Beispiel III) und N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidyl]-piperazin.

Ausbeute: 500 mg (9,1 % der Theorie),

R_f -Wert: 0,52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(2) N-[[4-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl-N-methyl-β-alanin-methylester

Hergestellt aus N-Methyl-N-[4-[1-(4-nitrophenyloxycarbonyl)-piperidinyl]]-β-alanin-methylester (Herstellung analog Beispiel III) und N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin.

(3) N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-[(4-[4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonyl]piperidinyl-glycin-methylester

Hergestellt aus N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-[4-[1-(4-nitrophenyloxycarbonyl)-piperidinyl]]glycin-methylester (Herstellung analog Beispiel III) und N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin und N-Ethyl-diisopropylamin.

- 120 -

(4) N-[[4-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylpiperidinyl-N-methyl-glycin-methylester
Hergestellt aus N-Methyl-N-[4-[1-(4-nitrophenyloxycarbonyl)-piperidinyl]]-glycinmethylester (Herstellung analog Beispiel III) und N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin und N-Ethyl-diisopropylamin.

(5) N-Acetyl-N-[[4-[4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylpiperidinylglycin-methylester
Hergestellt aus N-Acetyl-N-[4-[1-(4-nitrophenyloxycarbonyl)-piperidinyl]]-glycinmethylester (Herstellung analog Beispiel III), N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin und N-Ethyl-diisopropylamin.

(6) N-[[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-4-(4-piperidinyl)buttersäure-methylester
Hergestellt aus N-(4-Nitrophenyloxycarbonyl)-4-(4-piperidinyl)-buttersäure-methylester und N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]piperazin.
 R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(7) N-[[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]-3-(piperidin-4-yloxy)-propionsäure-ethylester
Hergestellt aus N-(4-Nitro-phenyloxycarbonyl)-3-(piperidin-4-yloxy)-propionsäure-ethylester (Herstellung analog Beispiel III) und N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]piperazin.

Öl

R_f -Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(8) N-[[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-piperidin-4-yl]-carbonyl-β-alanin-ethylester
Hergestellt aus N-[1-(4-Nitrophenyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]carbonyl-β-alaninethylester (Herstellung analog Beispiel III) und N-[-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin.
Amorphe Substanz.

R_f -Wert: 0,39 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 121 -

(9) [4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylphenoxylessigsäure-methylester

Hergestellt durch Umsetzen von 4-Methyloxycarbonylmethoxy-anilin mit Chlorameisensäure-p-nitro-phenylester in Gegenwart von Triethylamin in 4-(4-Nitrophenyloxycarbonylamino)-phenoxy-essigsäure-methylester und anschließender Umsetzung dieses Zwischenproduktes mit N-(4-(1-Benzyl-piperidinyl))piperazin in Gegenwart von Triethylamin.

Ausbeute: 1,2 g (37,3 % der Theorie),

Massenspektrum: M⁺ = 466

R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(10) [N-[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylpiperidin-4-carbonsäure-methylester

Hergestellt durch Umsetzen von Piperidin-4-carbonsäuremethylester mit Chlorameisensäure-p-nitro-phenylester in Gegenwart von Triethylamin zu N-(4-Nitrophenyloxycarbonyl)-piperidin-4-carbonsäure-methylester und anschließender Umsetzung dieses Zwischenproduktes mit (4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin.

Beispiel 6

[3-[4-trans-[4-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]-propionsäure-methylester

Zu einer Lösung von 2 g (0,0123 Mol) N,N'-Carbonyldiimidazol und 1,2 g (0,0176 Mol) Imidazol in 150 ml absolutem Dimethylformamid tropft man unter Rühren und bei -5°C eine Lösung von 2,5 g (0,0093 Mol) 3-[4-trans-Amino-cyclohexyl]propionsäure-methylester in 20 ml absolutem Dimethylformamid und röhrt eine weitere Stunde bei -5°C und anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Nun tropft man eine Lösung von 3 g (0,0135 Mol) N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]piperazin in 20 ml absolutem Dimethylformamid zu und lässt über Nacht bei Raumtemperatur röhren. Man engt unter Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Rückstand über eine Kieselgel-Säule, wobei Methy-

- 122 -

lenchlorid, das 2 % und 4 % Methanol enthält, als Elutionsmittel dient.

Ausbeute: 1,75 g (32,3 % der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 480$

R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 6 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) [4-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylaminopiperidinoessigsäure-methylester

Hergestellt aus N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin, 4-Amino-piperidinoessigsäure-methylester-dihydrochlorid, N,N'-Carbonyldiimidazol und Imidazol.

R_f -Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel 7

[4-trans-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]malonylamino]cyclohexylcarbonsäure-methylester

Hergestellt aus 4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]malonsäure, trans-4-Aminocyclohexylcarbonsäure-methylester-hydrochlorid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 1-Hydroxy-1H-benzotriazol und Triethylamin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIa.

Ausbeute: 0,6 g (35,9 % der Theorie),

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 495$

R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz.

Ammoniak = 9:1:0,1)

Analog Beispiel 7 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 3-[[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl]phenoxypropionsäureethylester

Hergestellt aus [4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, 4-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]benzoe-

- 123 -

säure, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat und Triethylamin in trockenem Dimethylformamid analog Beispiel XIIIa. Öl.

R_f-Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(2) 3-[3-[(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]phenoxy]propionsäureethylester

Hergestellt aus [4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, 3-[2-(Ethoxycarbonyl-ethyl)-oxy]benzoësäure, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat und Triethylamin analog Beispiel XIIIa.

Öl;

R_f-Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(3) N-4-[(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylethyl]piperidinylessigsäuremethylester

Hergestellt aus [4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, 3-[(4-Methoxycarbonylmethyl)piperidinyl]propionsäure-hydrochlorid, Triethylamin und 2-(1H-Benzothiazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel XIIIa.

Schmelzpunkt: 214-216°C (Zers.)

R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammomiaak = 9:1:0,1)

(4) N-4-[(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)malonyllpiperidinylessigsäuremethylester

Hergestellt aus 4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]malonsäure, 4-Piperidinylessigsäuremethyl-ester-hydrochlorid, Triethylamin und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel XIIIa.

Öl;

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammomiaak = 9:1:0,1)

- 124 -

(5) N-4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-pipe-
razin-1-yl]ethylenecarbonylpiperidinylessigsäuremethylester
Hergestellt aus 3-[4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidi-
nyl)-piperazin-1-yl]propionsäure, 4-Piperidinylessigsäure-
methylester-hydrochlorid, Triethylamin und 2-(1H-Benzotriazol-
1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Bei-
spiel XIIIa.

R_f-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammo-
niak = 9:1:0,1)

(6) [4-trans-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-pi-
perazin-1-yl]oxalylaminocyclohexancarbonsäuremethylester
Hergestellt aus [4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-
piperazin-1-yl]oxalsäure, trans-4-Aminocyclohexancarbonsäure-
methylester-hydrochlorid, Triethylamin und 2(1H-Benzotriazol-
1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Bei-
spiel XIIIa.

Massenspektrum: M⁺ = 480

R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammo-
niak = 9:1:0,1)

(7) N-[(4-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-
1-yl]oxallyl]-4-piperidinyloxymethylester
Hergestellt aus [4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-
piperazin-1-yl]oxalsäure, 4-Piperidinyloxymethylester-
ester-hydrochlorid, Triethylamin und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-
1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat analog Beispiel
XIIIa.

(8) [4-[(4-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-pipe-
razin-1-yl]carbonylmethyl-phenoxylessigsäuremethylester
Hergestellt aus [4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-
piperazin-hydrochlorid, 4-Methoxycarbonylmethoxy-phenyles-
sigssäure, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-
tetrafluorborat und Triethylamin analog Beispiel XIIIa.

Öl

Massenspektrum: M⁺ = 475

(9) N-[4-trans-[3-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]-propionylaminocyclohexancarbonsäure-methylester

Hergestellt aus [3-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]propionsäure-dihydrochlorid, 4-trans-Aminocyclohexylcarbonsäuremethylester-hydrochlorid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 1-Hydroxy-1H-benzotriazol und N-Methyl-morpholin analog Beispiel IIIa.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 471$

R_f -Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

)
(10) N-[(4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]-4-piperidinyloxessigsäure-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-essigsäure, 4-Piperidinyloxessigsäure-methylester-hydrochlorid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat und Triethylamin analog Beispiel IIIa.

Massenspektrum: $M^+ = 472$

R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(11) N-[(4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]-4-piperidinyl-essigsäure-methylester-trihydrochlorid

Hergestellt aus 4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-essigsäure, 4-Piperidinyloxessigsäuremethylester-hydrochlorid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat und Triethylamin analog Beispiel IIIa.

Massenspektrum: $M^+ = 456$

R_f -Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(12) N-[[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]-piperazin-1-yl]essigsäure-methylester-tetrahydrochlorid

Hergestellt aus 4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-essigsäure, Piperazinoessigsäure-methylester-dihydrochlorid,

- 135 -

(3) [3,4-[[4-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenylenedioxy]-diessigsäuredimethylester

Hergestellt aus 4-Amino-1,2-phenylenedioxy-diessigsäure-dimethylester-hydrochlorid, N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin, N-Ethyl-diisopropylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

Öl

R_f-Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(4) 3-[4-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylamino-phenoxy]-propionsäureethylester

Hergestellt aus 3-(4-Amino-phenoxy)propionsäureethylester-hydrochlorid, N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin, Triethylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

Schmelzpunkt: 86-88°C,

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(5) 4-[4-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylamino-phenylessigsäureethylester

Hergestellt aus N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin, 4-Amino-phenylessigsäureethylester-hydrochlorid, Triethylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

(6) {4-trans-[4-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyl]-essigsäuremethylester}

Hergestellt aus trans-4-Amino-cyclohexylessigsäuremethylester-hydrochlorid, N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin, Triethylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

(7) [4-trans-[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxy]-essigsäure-tert.butylester

Hergestellt aus trans-4-Amino-cyclohexylessigsäure-tert.butylester, 4-(1-Benzyl)-piperidinyl)piperazin-dihydrochlorid, N-Ethyl-diisopropylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

Schmelzpunkt: 110-120°C

R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 136 -

(8) N-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester
 Hergestellt aus N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, 4-Piperidinyloxyessigsäure-methyl-ester-hydrochlorid, Triethylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

(9) N-[4-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl-glycinmethylester
 Hergestellt aus N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, N-4-Aminophenyl-glycinmethylester, Triethylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

(10) [4-[[[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-aminomethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäure-tert.butylester

Schmelzpunkt: 131-133°C

R_f-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(11) 1-[2-[[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-ethyl]-piperidin-4-carbonsäure-ethylester

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 496

R_f-Wert: 0,32 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Beispiel 11

[4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure-(R)-sec.butylester-dihydrochlorid

Eine Suspension von 0,5 g (13 mMol) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-dihydrochlorid und 10 ml Thionylchlorid wird 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend während 2 weiteren Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird

- 137 -

anschließend unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 40 ml Methylenechlorid suspendiert. Man gibt 1 ml (R)-Butan-2-ol zu und erhitzt 6 Stunden lang auf Rückflußtemperatur. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in Aceton verrieben und abgesaugt. Die so erhaltene Festsubstanz wird mittels Chromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25 als Elutionsmittel verwendet wird. Der nach Eindampfen erhaltene Festkörper wird in Methylenchlorid gelöst, mit etherischer Salzsäure ins Dihydrochlorid übergeführt und nach erneutem Eindampfen mit Ether verrieben.

Ausbeute: 120 mg (21 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 294-296°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 419$

R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

Analog Beispiel 11 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxyessigsäure-(S)-sec.butylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure-dihydrochlorid, Thionylchlorid und (S)-Butan-2-ol.

Amorpher Feststoff

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 419$

R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

Beispiel 12

4-[2-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-1-hydroxyethyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid

Zu einer Lösung von 100 mg (0,22 mMol) 4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]phenoxy-essigsäure-trihydrochlorid in 10 ml Methanol gibt man 8,5 mg (0,22 mMol) Natriumborhydrid und läßt über Nacht röhren. Anschließend gibt man 2 ml einer

- 138 -

0,1N Salzsäure zu und engt die Lösung unter verminderterem Druck zur Trockne ein. Man verteilt zwischen gesättigter Natriumchlorid-Lösung und Essigester und engt die organische Phase nach Trocknen über Natriumsulfat zur Trockne ein.
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 364$

Beispiel 13

[4-trans-[2S-(4-(4-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 0,7 g (0,0026 Mol) 4-trans-[2S-(4-Piperazinyl)-propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester, 0,53 g (0,0026 mMol) N-tert.Butyloxycarbonyl-piperazin-4-on und 0,9 ml (0,0029 Mol) Titan-(IV)-isopropylat in 20 ml absolutem Ethanol gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur 0,3 g Natriumcyanborhydrid und röhrt über Nacht weiter. Anschließend wird unter verminderterem Druck zur Trockne eingeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei Methylenechlorid, das 2 % bzw. 4 % Methanol enthält, als Elutionsmittel dient.

Ausbeute: 0,73 g (58 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 13 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) [4-trans-[2S-(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester

Hergestellt aus 4-trans-[2S-(4-Piperazinyl)-(3-(4-methoxyphenyl))propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester und N-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on.

N-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on.

R_f-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammonium = 9:1:0,1)

- 139 -

(2) N-[[2S-(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-pi-
perazin-1-yl)]-propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethyle-
ster

Hergestellt aus N-[2S-(4-Piperazinyl)-propionyl]-4-piperi-
dinyloxyessigsäuremethylester und N-tert.Butyloxycarbonyl-pi-
peridin-4-on.

(3) N-[[2S-(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-pi-
perazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidi-
nyloxyessigsäure-ethylester

Hergestellt aus N-[2S-(4-Piperazinyl)-(3-(4-methoxy-
phenyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäureethylester und
N-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on.

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammo-
niak = 9:1:0,1)

Beispiel 14

[4-[(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-
1-yl)]-2-ethyl]-phenoxy]essigsäuremethylester

Eine Lösung aus äquimolaren Mengen [4-(1-tert.Butyloxycarbon-
yl)-piperidinyl]-piperazin und 2-(4-Methoxycarbonylmethyloxy-
phenyl)-ethyljodid und 2 Äquivalenten N-Ethyl-diisopropylamin
in Dimethylformamid wird 1 Tag lang bei Raumtemperatur stehen
gelassen. Anschließend engt man die Lösung unter reduziertem
Druck zur Trockne ein und reinigt den Rückstand mittels Säu-
lenchromatographie über Kieselgel.

Massenspektrum: M⁺ = 461

R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammo-
niak = 9:1:0,1)

Beispiel 15

N-Benzyl-N-[4-trans-[4-(4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminocyclohexyl]-glycin

Eine Lösung von 21 g (4,2 mMol) N-[4-trans-[4-(1-tert.Butyl-oxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylaminocyclohexylbenzylamin und 0,8 g (8,4 mMol) Glyoxylsäure-hydrat in 100 ml Methanol wird über 0,4 g Raney-Nickel bei 50°C und einem Wasserstoffdruck von 50 psi erschöpfend hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird unter verminderter Druck zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei Methylenechlorid/Methanol/-konz. Ammoniak 9:1:0,1 als Elutionsmittel verwendet wird.
Ausbeute: 450 mg (20,4 % der Theorie),
R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

Beispiel 16

N-[4-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminophenyl]sarkosinmethylester

Hergestellt aus N-[4-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]glycinmethylester, Paraformaldehyd und Natriumcyanborhydrid analog Beispiel VIIa.

Analog Beispiel 16 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) N-Benzyl-N-[4-[4-(4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]-glycinmethylester
Hergestellt aus N-[4-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]-glycinmethylester, Benzaldehyd und Natriumcyanborhydrid analog Beispiel VIIa.

- 141 -

Beispiel 17

[4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)-carbonylamino]phenoxy]-essigsäure

30 g (0,0553 Mol) [4-[(4-(1-Benzyl)piperidinyl)-piperazin-1-yl)-carbonylamino]phenoxy]-essigsäurebenzylester werden in 300 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 6 g Palladium/Kohle (10%ig) bei Raumtemperatur und 5 bar mit Wasserstoff aufhydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff wird die Hydrierung kurz unterbrochen, um 810 ml Wasser zuzugeben. Anschließend wird die Hydrierung ca. 1,5 Stunden bis zur Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge fortgesetzt. Danach wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in Aceton (ca. 500 ml) suspendiert und abgesaugt. Das Produkt wird in 300 ml Methanol suspendiert, kurz aufgekocht und dann heiß abgesaugt. Man erhält 19,5 g (97,3 %) des gewünschten Produktes, das zur Befreiung von Restlösungsmittel 15 Stunden bei 90°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet wird.

Schmelzpunkt: 313-315°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 362

Beispiel 18

3-[4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-piperidinyl]propionsäure-methylester-dihydrochlorid

Eine Lösung von 0,7 g (0,0018 Mol) 3-[(4-(4-Pyridyl)-piperazin-1-yl)carbonylpiperidinyl]propionsäure-methylester-hydrochlorid, 0,21 ml (0,0018 Mol) Benzylbromid und 0,3 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 30 ml Acetonitril wird 2 Stunden lang auf Rückfluß-Temperatur erhitzt. Die Lösung wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand in 30 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 1 g Natriumborhydrid versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach gibt man erneut 0,6 g Natriumborhydrid zu und röhrt über Nacht. Man engt unter Vakuum zur Trockne ein und verteilt den Rückstand

zwischen Essigester und Wasser. Die Essigester Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei Methylenchlorid mit 5 % Methanol als Elutionsmittel dient. Nach Eindampfen der Eluate erhält man einen Rückstand, der in Methanol aufgenommen und mit etherischer Salzsäure angesäuert wird. Nach Eindampfen verbleibt ein farbloser Schaum.

Ausbeute: 0,3 g (36,6 % der Theorie).

Massenspektrum: $M^+ = 456$

R_f -Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel 19

[4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure-pivaloyloxymethylester

Eine Mischung aus äquimolaren Teilen [4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure, Pivalinsäure-chlormethylester, Kaliumjodid und Kaliumcarbonat wird in Dimethylformamid bei Raumtemperatur 2 Tage gerührt. Anschließend wird in Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockene eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgelsäule gereinigt.

Analog Beispiel 19 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) [4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]phenoxy]-essigsäure-(1-ethoxy)-carbonyloxymethylester
Hergestellt aus [4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure und 1-Chlorethyl-ethyl-carbonat.

- 143 -

Beispiel 20

3-[4-trans-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure-tert.butylester

Zu einer Suspension von 0,45 g (1 mMol) 3-[4-trans-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure in 6 ml Toluol tropft man unter Rühren bei 80°C 0,8 g (4 mMol) N,N-Dimethylformamid-di-tert.butylacetal und erhitzt eine weitere Stunde auf 80°C. Anschließend gibt man erneut 0,8 ml N,N-Dimethylformamid-di-tert.butylacetal zu und erhitzt eine weitere Stunde auf 80°C. Man engt unter reduziertem Druck zur Trockne ein und reinigt den verbleibenden Festkörper durch Chromatographie über Kieselgel, wobei Methylenechlorid/Methanol/konz.Ammoniak = 95:5:0,5 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 0,5 g (49,5 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel 21

[4-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl-amino]phenoxy]essigsäurebenzylester

57,4 g (0,172 Mol) 1-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin x 2 HCl werden in 500 ml einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und dann 5 x mit jeweils 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in 200 ml Dioxan gelöst und unter kräftigem Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 44 g (0,155 Mol) 2-(4-Isocyanato-phenoxy)-essigsäurebenzylester in 100 ml Dioxan zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung noch 3 Stunden bei 60°C (Ölbadtemperatur) und dann über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Ether verrührt. Das ungelöste Material wird abgesaugt und getrocknet.

- 135 -

(3) [3,4-[[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenyldioxy]-diessigsäuredimethylester

Hergestellt aus 4-Amino-1,2-phenyldioxy-diessigsäure-dimethylester-hydrochlorid, N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin, N-Ethyl-diisopropylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

Öl

R_f-Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(4) 3-[4-[[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]-propionsäureethylester

Hergestellt aus 3-(4-Amino-phenoxy)propionsäureethylester-hydrochlorid, N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin, Triethylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

Schmelzpunkt: 86-88°C,

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(5) 4-[[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenylessigsäureethylester

Hergestellt aus N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin, 4-Amino-phenylessigsäureethylester-hydrochlorid, Triethylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

(6) [4-trans-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyl]-essigsäuremethylester

Hergestellt aus trans-4-Amino-cyclohexylessigsäuremethylester-hydrochlorid, N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin, Triethylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

(7) [4-trans-[4-(1-Benzyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylamino-cyclohexyloxylessigsäure-tert.butylester

Hergestellt aus trans-4-Amino-cyclohexylessigsäure-tert.butylester, 4-(1-Benzyl)-piperidinyl)piperazin-dihydrochlorid, N-Ethyl-diisopropylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

Schmelzpunkt: 110-120°C

R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 136 -

(8) N-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-4-piperidinyloxyessigsäure-methylester
 Hergestellt aus N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, 4-Piperidinyloxyessigsäure-methyl-ester-hydrochlorid, Triethylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

(9) N-[4-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl-glycinmethylester
 Hergestellt aus N-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-hydrochlorid, N-4-Aminophenyl-glycinmethylester, Triethylamin und 1,1-Carbonyldi-(1,2,4-triazol).

(10) [4-[[[-4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-carbonyl]-aminomethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäure-tert.butylester

Schmelzpunkt: 131-133°C

R_f-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

(11) 1-[2-[(4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl)-carbonylamino]-ethyl]-piperidin-4-carbonsäure-tert.butylester

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 496

R_f-Wert: 0,32 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Beispiel 11

[4-[(4-(Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure-(R)-sec.butylester-dihydrochlorid

Eine Suspension von 0,5 g (13 mMol) [4-[(4-(Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]-phenoxy]essigsäure-dihydrochlorid und 10 ml Thionylchlorid wird 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend während 2 weiteren Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird

- 137 -

anschließend unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 40 ml Methylenchlorid suspendiert. Man gibt 1 ml (R)-Butan-2-ol zu und erhitzt 6 Stunden lang auf Rückflußtemperatur. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in Aceton verrieben und abgesaugt. Die so erhaltene Festsubstanz wird mittels Chromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25 als Elutionsmittel verwendet wird. Der nach Eindampfen erhaltene Festkörper wird in Methylenchlorid gelöst, mit etherischer Salzsäure ins Dihydrochlorid übergeführt und nach erneutem Eindampfen mit Ether verrieben.

Ausbeute: 120 mg (21 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 294-296°C (Zers.)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 419$

R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

Analog Beispiel 11 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) [4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxyessigsäure-(S)-sec.butylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus [4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure-dihydrochlorid, Thionylchlorid und (S)-Butan-2-ol.

Amorpher Feststoff

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 419$

R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,25)

Beispiel 12

4-[2-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]-1-hydroxyethyl]-phenoxyessigsäure-dihydrochlorid

Zu einer Lösung von 100 mg (0,22 mMol) 4-[(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]acetyl]phenoxy-essigsäure-trihydrochlorid in 10 ml Methanol gibt man 8,5 mg (0,22 mMol) Natriumborhydrid und läßt über Nacht röhren. Anschließend gibt man 2 ml einer

- 138 -

0,1N Salzsäure zu und engt die Lösung unter verminderter Druck zur Trockne ein. Man verteilt zwischen gesättigter Natriumchlorid-Lösung und Essigester und engt die organische Phase nach Trocknen über Natriumsulfat zur Trockne ein.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 364$

Beispiel 13

[4-trans-[2S-(4-(4-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-pi-
perazin-1-yl]-propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 0,7 g (0,0026 Mol) 4-trans-[2S-(4-Piperazinyl)-propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester, 0,53 g (0,0026 mMol) N-tert.Butyloxycarbonyl-piperazin-4-on und 0,9 ml (0,0029 Mol) Titan-(IV)-isopropylat in 20 ml absolutem Ethanol gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur 0,3 g Natriumcyanborhydrid und röhrt über Nacht weiter. Anschließend wird unter verminderter Druck zur Trockne eingeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei Methylenechlorid, das 2 % bzw. 4 % Methanol enthält, als Elutionsmittel dient.

Ausbeute: 0,73 g (58 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 13 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) [4-trans-[2S-(4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)]-(3-(4-methoxyphenyl))propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester

Hergestellt aus 4-trans-[2S-(4-Piperazinyl)-(3-(4-methoxy-phenyl))propionylamino]cyclohexancarbonsäuremethylester und N-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on.

R_f-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammonium = 9:1:0,1)

- 139 -

(2) N-[2S-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester

Hergestellt aus N-[2S-(4-Piperazinyl)-propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäuremethylester und N-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on.

(3) N-[2S-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl)-(3-(4-methoxyphenyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäure-ethylester

Hergestellt aus N-[2S-(4-Piperazinyl)-(3-(4-methoxy-phenyl))propionyl]-4-piperidinyloxyessigsäureethylester und N-tert.Butyloxycarbonyl-piperidin-4-on.

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel 14

[4-[(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl]-phenoxy]essigsäuremethylester

Eine Lösung aus äquimolaren Mengen [4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin und 2-(4-Methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-ethyljodid und 2 Äquivalenten N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid wird 1 Tag lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend engt man die Lösung unter reduziertem Druck zur Trockne ein und reinigt den Rückstand mittels Säulenchromatographie über Kieselgel.

Massenspektrum: M⁺ = 461

R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel 15

N-Benzyl-N-[4-trans-[4-(4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminocyclohexyl]-glycin

Eine Lösung von 21 g (4,2 mMol) N-[4-trans-[4-(1-tert.Butyl-oxycarbonyl)-piperidinyl]-piperazin-1-yl]carbonylaminocyclohexylbenzylamin und 0,8 g (8,4 mMol) Glyoxylsäure-hydrat in 100 ml Methanol wird über 0,4 g Raney-Nickel bei 50°C und einem Wasserstoffdruck von 50 psi erschöpfend hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird unter verminderter Druck zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei Methylenechlorid/Methanol/-konz. Ammoniak 9:1:0,1 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 450 mg (20,4 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0,2)

Beispiel 16

N-[4-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylaminophenyl]sarkosinmethylester

Hergestellt aus N-[4-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]glycinmethylester, Paraformaldehyd und Natriumcyanborhydrid analog Beispiel VIIa.

Analog Beispiel 16 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) N-Benzyl-N-[4-[4-(4-(1-tert.butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]-glycinmethylester
Hergestellt aus N-[4-[4-(4-(1-tert.Butyloxycarbonyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylaminophenyl]-glycinmethylester, Benzaldehyd und Natriumcyanborhydrid analog Beispiel VIIa.

- 141 -

Beispiel 17

[4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)-carbonylamino]phenoxy]-essigsäure

30 g (0,0553 Mol) [4-[(4-(1-Benzyl)piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]phenoxy]-essigsäurebenzylester werden in 300 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 6 g Palladium/Kohle (10%ig) bei Raumtemperatur und 5 bar mit Wasserstoff aufhydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff wird die Hydrierung kurz unterbrochen, um 810 ml Wasser zuzugeben. Anschließend wird die Hydrierung ca. 1,5 Stunden bis zur Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge fortgesetzt. Danach wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in Aceton (ca. 500 ml) suspendiert und abgesaugt. Das Produkt wird in 300 ml Methanol suspendiert, kurz aufgekocht und dann heiß abgesaugt. Man erhält 19,5 g (97,3 %) des gewünschten Produktes, das zur Befreiung von Restlösungsmittel 15 Stunden bei 90°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet wird.

Schmelzpunkt: 313-315°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 362

Beispiel 18

3-[4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonyl-piperidinyl]propionsäure-methylester-dihydrochlorid

Eine Lösung von 0,7 g (0,0018 Mol) 3-[(4-(4-Pyridyl)-piperazin-1-yl)carbonylpiperidinyl]propionsäure-methylester-hydrochlorid, 0,21 ml (0,0018 Mol) Benzylbromid und 0,3 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 30 ml Acetonitril wird 2 Stunden lang auf Rückfluß-Temperatur erhitzt. Die Lösung wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand in 30 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 1 g Natriumborhydrid versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach gibt man erneut 0,6 g Natriumborhydrid zu und röhrt über Nacht. Man engt unter Vakuum zur Trockne ein und verteilt den Rückstand

zwischen Essigester und Wasser. Die Essigester Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei Methylenchlorid mit 5 % Methanol als Elutionsmittel dient. Nach Eindampfen der Eluate erhält man einen Rückstand, der in Methanol aufgenommen und mit etherischer Salzsäure angesäuert wird. Nach Eindampfen verbleibt ein farbloser Schaum.

Ausbeute: 0,3 g (36,6 % der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 456$

R_f -Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel 19

[4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure-pivaloyloxymethylester

Eine Mischung aus äquimolaren Teilen [4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure, Pivalinsäure-chlormethylester, Kaliumjodid und Kaliumcarbonat wird in Dimethylformamid bei Raumtemperatur 2 Tage gerührt. Anschließend wird in Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter Vakuum zur Trockene eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieselgelsäule gereinigt.

Analog Beispiel 19 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) [4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]phenoxy]-essigsäure-(1-ethoxy)-carbonyloxymethylester
Hergestellt aus [4-[(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]phenoxy]essigsäure und 1-Chlorethyl-ethyl-carbonat.

- 143 -

Beispiel 20

3-[4-trans-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure-tert.butylester

Zu einer Suspension von 0,45 g (1 mMol) 3-[4-trans-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure in 6 ml Toluol tropft man unter Rühren bei 80°C 0,8 g (4 mMol) N,N-Dimethylformamid-di-tert.butylacetal und erhitzt eine weitere Stunde auf 80°C. Anschließend gibt man erneut 0,8 ml N,N-Dimethylformamid-di-tert.butylacetal zu und erhitzt eine weitere Stunde auf 80°C. Man engt unter reduziertem Druck zur Trockne ein und reinigt den verbleibenden Festkörper durch Chromatographie über Kieselgel, wobei Methylenechlorid/Methanol/konz.Ammoniak = 95:5:0,5 als Elutionsmittel verwendet wird.

Ausbeute: 0,5 g (49,5 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz.Ammoniak = 9:1:0,1)

Beispiel 21

[4-[[4-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]phenoxy]essigsäurebenzylester

57,4 g (0,172 Mol) 1-(4-(1-Benzyl)-piperidinyl)-piperazin x 2 HCl werden in 500 ml einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und dann 5 x mit jeweils 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in 200 ml Dioxan gelöst und unter kräftigem Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 44 g (0,155 Mol) 2-(4-Isocyanato-phenoxy)-essigsäurebenzylester in 100 ml Dioxan zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung noch 3 Stunden bei 60°C (Ölbadtemperatur) und dann über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Ether verrührt. Das ungelöste Material wird abgesaugt und getrocknet.

- 144 -

Ausbeute: 72,0 g (85,4 % der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 542$

Analog Beispiel 21 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) [4-[[4-(1-Benzyl-3-pyrrolidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl-aminol]-phenoxy]-essigsäureethylester

Anstelle des 2-(4-Isocyanato-phenoxy)-essigsäurebenzylesters wird der entsprechende Ethylester eingesetzt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 467$

R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Beispiel 22

[4-[[4-(1-Benzyl-3-pyrrolidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäure

Zu einer Emulsion von 300 mg [4-[[4-(1-Benzyl-3-pyrrolidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäureethylester in 10 ml Tetrahydrofuran und 2,5 ml 1M Natronlauge gibt man soviel Methanol, daß eine klare Lösung entsteht. Man röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur, gibt 2,5 ml 1M Salzsäure zu und dampft das Lösungsmittel unter verminderterem Druck ab. Der Rückstand wird mit einem Gemisch aus wasserfreiem Ethanol/Methylenchlorid verrieben und filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und getrocknet.

Ausbeute: 280 mg (99 % der Theorie),

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 439$

R_f -Wert: 0,18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

Analog Beispiel 22 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 145 -

(1) [4-[[4-(3-Pyrrolidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-
phenoxy-essigsäure

Der Rückstand wird mit einem Gemisch aus wasserfreiem Methanol/Methylenchlorid verrieben.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 349$

R_f -Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(2) [4-[[4-(1-Methyl-3-pyrrolidinyl)-piperazin-1-yl]-carbo-
nylaminol-phenoxy-essigsäure

Der Rückstand wird mit einem Gemisch aus wasserfreiem Methanol/Methylenchlorid verrieben.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 363$

R_f -Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(3) [4-[2-[[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-car-
bonyl-ethyll-piperidin-1-yl]-essigsäure

Die Reaktionslösung wird mit 1M Salzsäure angesäuert und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (4:1:0.25) über Kieselgel chromatographiert.

Massenspektrum: $M^+ = 456$

R_f -Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

(4) [4-[2-[[4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-car-
bonyl-ethyll-piperidin-1-yl]-essigsäure

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 381$

R_f -Wert: 0,31 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(5) [4-[2-[[4-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl]-car-
bonyl-ethyll-piperidin-1-yl]-essigsäure

Die Reaktionslösung wird mit Ether extrahiert und die wässrige Phase eingedampft. Der Rückstand wird mit absolutem Ethanol/Methylenchlorid verrieben, die Suspension filtriert und das Fil-

- 146 -

trat einrotiert. Der Rückstand wird mit Ether verrieben und abgenutscht.

Massenspektrum: $M^+ = 442$

R_f -Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

(6) [4-[2-[(4-(Pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-ethyl-piperidin-1-yl]-essigsäure

Die Reaktionslösung wird mit Ether extrahiert und die wässrige Phase eingedampft. Der Rückstand wird mit absolutem Ethanol/Methylenchlorid verrieben, die Suspension filtriert und das Filtrat einrotiert. Der Rückstand wird mit Ether verrieben und abgenutscht.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 353$

R_f -Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

(7) [4-[2-[(4-(1-Methyl-pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-ethyl-piperidin-1-yl]-essigsäure

Die Reaktionslösung wird mit Wasser verdünnt, mit Ether extrahiert und die wässrige Phase eingedampft. Der Rückstand wird mit absolutem Ethanol/Methylenchlorid verrieben und abgenutscht.

Massenspektrum: $M^+ = 366$

R_f -Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

(8) [4-[[[4-(piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-methyl-oxyl-piperidin-1-yl]-essigsäure

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 369$

R_f -Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.25)

- 147 -

Beispiel 23

[4-[[4-(1-Methyl-3-pyrrolidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonyl-amino]-phenoxy]-essigsäureethylester

Zu einer Suspension von 700 mg [4-[[4-(3-Pyrrolidinyl)-piperazin-1-yl]-carbonylamino]-phenoxy]-essigsäureethylester in 30 ml Ethanol gibt man 320 mg 37%iges Formalin und 270 mg Natriumcyanborhydrid. Es wird mit etherischer Salzsäure angesäuert und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (9:1:0.1) über Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 250 mg (34 % der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 390$

R_f -Wert: 0,54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.25)

Analog Beispiel 23 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-[2-[[4-(1-Methyl-pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl-ethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäurecyclohexylester

Massenspektrum: $M^+ = 448$

R_f -Wert: 0,26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0.1)

Beispiel 24

3-[[4-[[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-piperidin-1-yl]-carbonyl]-propionsäure

Eine Lösung von 120 mg 3-[[4-[[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-piperidin-1-yl]-carbonyl]-propionsäureethylester und 42 mg Lithiumhydroxid-hydrat in einem Gemisch aus 4 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Wasser wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man neutralisiert mit 1N Salzsäure und dampft das Lösungsmittel unter verminderter Druck ab. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (4:1:0.2) über Kieselgel chromatographiert.

- 148 -

Ausbeute: 70 mg (52 % der Theorie),

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 471$

R_f -Wert: 0,23 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4:1:0.2)

Analog Beispiel 24 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) [4-[2-[[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-ethyl-piperidin-1-yl]-essigsäure-trihydrochlorid

Die Reaktionslösung wird mit 1M Salzsäure angesäuert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mehrmals mit Aceton verrieben und getrocknet.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 367$

R_f -Wert: 0,06 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.2)

(2) 4-[4-[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-piperidin-1-yl]-buttersäure-trihydrochlorid

Die Reaktionslösung wird mit 1M Salzsäure angesäuert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mehrmals mit Aceton verrieben und getrocknet.

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 367$

R_f -Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 1:3:0.2)

(3) [trans-4-[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-cyclohexylcarbonylaminol-essigsäure

Schmelzpunkt: 260-270°C (Sinterung)

Massenspektrum: $M^+ = 380$

R_f -Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0.2)

(4) 3-[4-[4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-carbonyl]-piperidin-1-yl]-carbonyl-propionsäure

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 381$

R_f -Wert: 0,05 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 3:1:0.2)

- 149 -

(5) 1-[2-[(4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-carbonylamino]-ethyl-piperidin-4-carbonsäure]

Schmelzpunkt: 239-244°C (Zers.)

Massenspektrum: M⁺ = 367

R_f-Wert: 0,33 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2:1:0,2)

Beispiel 25

Trockenampulle mit 2,5 mg Wirkstoff pro 1 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	2,5 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad 1,0 ml	

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 26

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad 2,0 ml	

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

- 150 -

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 27

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugesetzt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.
Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 28

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

- 151 -

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugesetzt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.
Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 29

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 30

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg

- 152 -

(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

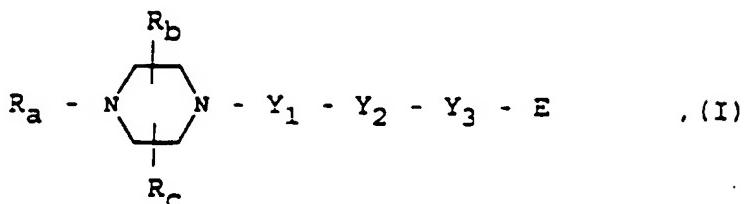
(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

- 153 -

Patentansprüche

1. Piperazinderivate der allgemeinen Formel



in der

R_a eine 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexamethyleniminyl- oder 4-Hexamethyleniminylgruppe, wobei jeweils das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Alkyleniminoringe durch eine C₁₋₅-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylgruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, N-C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Vinyl- oder Ethinylgruppe oder auch, sofern die vorstehend erwähnten Substituenten nicht an einem zu einem Stickstoffatom benachbarten α -Kohlenstoffatom stehen, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann, oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

R_b und R_c , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₁₋₅-Alkyl-, Aryl- oder Aryl-C₁₋₅-alkylgruppen oder

R_b und R_c zusammen mit der dazwischen liegenden Ethylenbrücke eine o-Phenylengruppe, wobei zusätzlich in der 1,4-Piperazinylengruppe der obigen allgemeinen Formel I eine oder zwei Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

Y_1 eine -A₁-, -CO-, -CO-CO-, -A₁-CO-, -CO-A₁-, -SO₂-A₂-, -A₂-SO₂-, -CO-A₁-CO-, -CO-NR₁-CO-, -CO-NR₁-A₂-, -CO-NR₁-A₂-CO-, -CO-A₂-NR₁-CO-, -CO-A₂-O- oder -CO-A₂-NR₁-Gruppe, in denen

- 154 -

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- C_{1-3} -alkylgruppe,

A_1 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkyl-, Cyclohexyl- C_{1-3} -alkyl-, Aryl- oder Aryl- C_{1-3} -alkylgruppe oder auch durch eine R_1O -Gruppe, sofern diese nicht in α -Stellung zu einem Stickstoffatom steht, substituierte $n-C_{1-5}$ -Alkylengruppe und

A_2 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte $n-C_{1-4}$ -Alkylengruppe darstellen,

Y_2 eine Phenyl-, Cyclohexyl- oder Pyridinylengruppe, eine 3-Piperidinylen-, 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylengruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, wobei zusätzlich eine 4-Piperidinylengruppe in 4-Stellung durch eine R_1O -Gruppe mit der Maßgabe substituiert sein kann, daß bei der Verknüpfung mit Y_1 oder Y_3 kein N,O- oder O,O-Acetal und keine N,O- oder N,N-Bindung gebildet wird, eine 1,4-Ketopiperazinylengruppe, die in α -Position zur Carbonylgruppe durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die Alkylgruppe zusätzlich durch eine gegebenenfalls durch eine R_1O -Gruppe substituierte Phenylgruppe, durch eine C_{1-3} -Alkoxy carbonyl- oder Carboxygruppe substituiert sein kann, eine $-NR_1-E-$ oder $-O-B$ -Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der Y_1 -Gruppe über das Stickstoffatom der $-NR_1$ -Gruppe oder über das Sauerstoffatom der $-O-B$ -Gruppe erfolgt, in denen

R_1 wie eingangs definiert ist und

B eine Phenyl-, Cyclohexyl-, Piperidinylen- oder Pyridinylengruppe darstellt, wobei die Verknüpfung der Piperidinylengruppe jeweils über die 3- oder 4-Stellung mit dem Rest $-NR_1$ - oder mit dem Sauerstoffatom erfolgt und in

- 155 -

der zusätzlich eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

Y_3 eine -CC-, -A₂-CO-, -CH₂-CH(NHR₂)-CO-, -NR₂-A₃-CO-, -CH₂-NR₂-A₃-CO-, -O-A₃-CO-, -CO-A₃-CO- oder -CO-NR₁-A₃-CO- Gruppe, in denen

R₁ und A₂ wie eingangs definiert sind,

A₃ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Aryl-, Pyridyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte n-C₁₋₃-Alkylengruppe und

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-, Aryl-, C₁₋₅-Alkoxy carbonyl-, C₁₋₅-Alkylsulfonyl-, Aryl-C₁₋₃-alkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Aryl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Formylgruppe darstellen sowie die Verknüpfung der -A₂-CO-Gruppe über den Rest A₂, der -NR₂-A₃-CO-Gruppe über die NR₂-Gruppe und der -O-A₃-CO-Gruppe über das Sauerstoffatom mit dem Rest Y₂ erfolgt, wobei jedoch eine -NR₂-A₃-CO-, -CH₂-NR₂-A₃-CO- oder -O-A₃-CO-Gruppe nicht mit einem Stickstoffatom des Restes Y₂ verknüpft sein kann,

und E eine Hydroxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxygruppe, in der der Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkoxygruppe mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, in welcher der Cycloalkylteil mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, in der im Cycloalkylteil eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder durch eine Alkanoylgrup-

- 156 -

pe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkenyloxygruppe, in der der Cycloalkenylteil 4 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Alkenyloxy-, Phenylalkenyloxy-, Alkinyloxy- oder Phenylalkenyloxygruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt und in denen der Alkenyl- und Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylalkoxygruppe, in der der Cycloalkylteil 3 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkoxyteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Bicycloalkoxygruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, die im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranyloxygruppe oder eine R₅-CO-O-(R₃CR₄)-O-Gruppe, in der

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe und

R₅ eine C₁₋₅-Alkyl-, C₁₋₅-Alkoxy-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkoxygruppe darstellen.

oder E eine α-Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren Ester bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze,

wobei unter den bei der Definition der vorstehenden Resten erwähnten Ausdrücken "eine Arylgruppe," "eine Phenylgruppe" oder "eine Phenylengruppe" ist jeweils insbesondere eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkancylamino-, Hydroxy-, Alkoxy-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Alkancylamino-, Hydroxy-, Alkoxy-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-,

- 157 -

Hydroxycarbonylalkoxy-, Alkoxycarbonylalkoxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenyl- oder Phenylengruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können,

unter den Estern einer natürlichen α -Aminogruppe deren C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylester wie der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Iso-propyl-, tert. Butyl-, Allyl-, Phenyl- oder Benzylester und

unter einem in vivo abspaltbaren Rest eine Alkanoylgruppe mit insgesamt 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Allyloxy-carbonyl-, C₁₋₅-Alkoxy carbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl-, Hexanoyl-, Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-, Methoxy-carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxy-carbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe zu verstehen ist.

2. Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a eine 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexamethyleniminy- oder 4-Hexamethyleniminygruppe, wobei jeweils das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Alkylenimino ringe durch eine C₁₋₅-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, N-C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder auch, sofern die vorstehend erwähnten Substituenten nicht an einem zu einem Stickstoffatom benachbarten α -Kohlenstoffatom stehen, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann, oder durch

- 158 -

einen in vivo abspaltbaren Rest wie eine C₁₋₄-Alkoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

R_B und R_C, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppen oder

R_B und R_C zusammen mit der dazwischen liegenden Ethylenbrücke eine o-Phenylengruppe, wobei zusätzlich in der 1,4-Piperazinylengruppe der obigen allgemeinen Formel I eine oder zwei Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können.

Y₁ eine -A₁-, -CO-, -CO-CO-, -A₁-CO-, -CO-A₁-, -CO-A₁-CO-, -CO-NR₁-A₂-, -CO-A₂-C- oder -CO-A₂-NR₁-Gruppe, in denen

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

A₁ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe oder auch durch eine R₁O-Gruppe, sofern diese nicht in α-Stellung zu einem Stickstoffatom steht, substituierte n-C₁₋₅-Alkylengruppe, wobei die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Benzyloxygruppe substituiert sein kann, und

A₂ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte n-C₁₋₄-Alkylengruppe darstellen.

Y₂ eine Phénylen-, Cyclohexylen- oder Pyridinylengruppe, eine 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylengruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, wobei zusätzlich eine 4-Piperidinylengruppe in 4-Stellung durch eine R₁O-Gruppe mit der Maßgabe substituiert sein kann, daß bei der Verknüpfung mit Y₁ oder Y₃ kein N,O- oder O,O-Acetal und keine N,O- oder N,N-Bindung gebildet wird, oder eine -NR₁-B-Gruppe, wobei die Ver-

- 159 -

knüpfung mit der Y_1 -Gruppe über das Stickstoffatom der $-NR_1$ -Gruppe erfolgt, wobei

R_1 wie eingangs definiert ist und

B eine Phenyl-, Cyclohexylen-, Piperidinylen- oder Pyridinylengruppe darstellt, wobei die Verknüpfung der Piperidinylengruppe jeweils über die 4-Stellung mit dem Rest $-NR_1$ - erfolgt und in der zusätzlich eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

Y_3 eine $-CO$ -, $-A_2-CO$ -, $-CH_2-CH(NHR_2)-CO$ -, $-NR_2-A_3-CO$ -, $-CH_2-NR_2-A_3-CO$ -, $-O-A_3-CO$ -, $-CO-A_3-CO$ - oder $-CO-NR_1-A_3-CO$ -Gruppe, in denen

R_1 und A_2 wie eingangs definiert sind,

A_3 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe und

R_2 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-5} -Alkoxykarbonyl-, C_{1-5} -Alkyisulfonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Formylgruppe darstellen sowie die Verknüpfung der $-A_2-CO$ -Gruppe über den Rest A_2 , der $-NR_2-A_3-CO$ -Gruppe über die NR_2 -Gruppe und der $-O-A_3-CO$ -Gruppe über das Sauerstoffatom mit dem Rest Y_2 erfolgt, wobei jedoch eine $-NR_2-A_3-CO$ -, $-CH_2-NR_2-A_3-CO$ - oder $-O-A_3-CO$ -Gruppe nicht mit einem Stickstoffatom des Restes Y_2 verknüpft sein kann,

und E eine Hydroxy-, eine C_{1-6} -Alkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy- oder C_{5-7} -Cycloalkoxygruppe oder eine $R_5-CO-O-(R_3CR_4)-O$ -Gruppe, in der

- 160 -

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe und R₅ eine C₁₋₅-Alkyl-, C₁₋₅-Alkoxy-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkoxygruppe darstellen,

oder S eine α-Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren C₁₋₆-Alkyl- und Benzylester bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

3. Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a eine 3-Pyrrolidinyl- oder 4-Piperidinylgruppe, wobei jeweils das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Alkyleniminoringe durch eine C₁₋₅-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest wie eine C₁₋₄-Alkoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

R_b und R_c, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppen oder

R_b und R_c zusammen mit der dazwischen liegenden Ethylenbrücke eine o-Phenylengruppe, wobei zusätzlich in der 1,4-Piperazinylengruppe der obigen allgemeinen Formel I eine oder zwei Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können.

Y₁ eine -A₁-, -CO-, -CO-CO-, -A₁-CO-, -CO-A₁-, -CO-CH₂-CO-, -CO-NR₁-A₂-, -CO-A₂-O- oder -CO-A₂-NR₁-Gruppe, in denen

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₂-alkylgruppe,

- 161 -

A₁ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₂-alkylgruppe oder auch durch eine R₁O-Gruppe, sofern diese nicht in α-Stellung zu einem Stickstoffatom steht, substituierte n-C₁₋₅-Alkylen gruppe, wobei die Phenylgruppe durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, und

A₂ eine n-C₁₋₃-Alkylen gruppe darstellen,

Y₂ eine 1,4-Cyclohexylen- oder 1,4-Phenylengruppe, eine 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylengruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylen gruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine in 4-Stellung durch eine R₁O-Gruppe substituierte 4-Piperidinylen gruppe, wobei jedoch bei der Verknüpfung mit Y₁ oder Y₃ kein N,C- oder O,O-Acetal und keine N,O- oder N,N-Bindung gebildet werden darf, oder eine -NR₁-B-Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der Y₁-Gruppe über das Stickstoffatom der -NR₁-Gruppe erfolgt, wobei

R₁ wie eingangs definiert ist und

B eine 1,3-Phenyl-, 1,4-Phenyl-, 1,4-Cyclohexylen- oder 4-Piperidinylen gruppe darstellt, wobei die Verknüpfung der Piperidinylen gruppe jeweils über die 4-Stellung mit dem Rest -NR₁- erfolgt,

Y₃ eine -CO-, -A₂-CO-, -NR₂-A₃-CO-, -CH₂-NR₂-A₃-CO-, -O-A₃-CO-, -CO-A₃-CO- oder -CO-NR₁-A₃-CO-Gruppe, in denen

R₁ und A₂ wie eingangs definiert sind,

A₃ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl- oder Phenyl-C₁₋₂-alkylgruppe substituierte n-C₁₋₃-Alkylen gruppe und

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₅-Alkoxy carbonyl-, C₁₋₃-Alkanoyl-, C₁₋₅-Alkyl-

- 162 -

sulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe darstellen sowie die Verknüpfung der $-A_2\text{-CO}$ -Gruppe über den Rest A_2 , der $-\text{NR}_2\text{-A}_3\text{-CO}$ -Gruppe über die NR_2 -Gruppe und der $-\text{O}\text{-A}_3\text{-CO}$ -Gruppe über das Sauerstoffatom mit dem Rest Y_2 erfolgt, wobei jedoch eine $-\text{NR}_2\text{-A}_3\text{-CO}$ -, $-\text{CH}_2\text{-NR}_2\text{-A}_3\text{-CO}$ - oder $-\text{O}\text{-A}_3\text{-CO}$ -Gruppe nicht mit einem Stickstoffatom des Restes Y_2 verknüpft sein kann,

und E eine Hydroxy-, C_{1-5} -Alkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy- oder C_{5-7} -Cycloalkoxygruppe oder eine $R_5\text{-CO-O-(R}_3\text{CR}_4\text{)-O}$ -Gruppe, in der

R_3 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{5-7} -Cycloalkylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom und

R_5 eine C_{1-5} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe darstellen,

oder E eine α -Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren C_{1-6} -Alkyl- oder Benzylester bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

4. Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_A eine 3-Pyrrolidinyl- oder 4-Piperidinylgruppe, wobei jeweils das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Alkyleniminringe durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Benzylgruppe oder durch eine tert.-Butyloxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

R_B und R_C jeweils ein Wasserstoffatom,

Y_1 eine gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituierte Ethylengruppe, eine $-\text{CO}$ -, $-\text{CO-CO}$ -, $-\text{A}_1\text{-CO}$ -, $-\text{CO-A}_1$ -, $-\text{CO-CH}_2\text{-CO}$ -, $-\text{CO-NH-A}_2$ -, $-\text{CC-CH}_2\text{-O}$ - oder $-\text{CO-CH}_2\text{-NH}$ -Gruppe, in denen

- 163 -

A₁ eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Methoxybenzylgruppe substituierte C₁₋₂-Alkylengruppe und

A₂ eine C₁₋₂-Alkylengruppe darstellen,

Y₂ eine 1,4-Cyclohexylen-, 1,4-Phenylen-, 4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylengruppe, eine 4-Hydroxy-1,4-piperidylengruppe, wobei jedoch bei der Verknüpfung mit Y₁ oder Y₃ kein N,O- oder O,O-Acetal und keine N,O- oder N,N-Bindung gebildet werden darf, oder -NH-B-Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der Y₁-Gruppe über das Stickstoffatom der -NH-Gruppe erfolgt, und

B eine 1,3-Phenylen-, 1,4-Phenylen-, 1,4-Cyclohexylen- oder 4-Piperidinylengruppe darstellt, wobei die Verknüpfung der Piperidinylengruppe jeweils über die 4-Stellung mit dem Rest -NH- erfolgt,

Y₃ eine -CO-, -A₂-CO-, -NR₂-A₃-CO-, -CH₂-NR₂-A₃-CO-, -O-A₃-CO-, -CO-A₃-CO- oder -CO-NH-A₂-CO-Gruppe, in denen

A₂ wie eingangs definiert ist,

A₃ eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Phenylgruppe substituierte C₁₋₂-Alkylengruppe und

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder Phenylsulfonylgruppe darstellen sowie die Verknüpfung der -A₂-CO-Gruppe über den Rest A₂, der -NR₂-A₃-CO-Gruppe über die NR₂-Gruppe und der -O-A₃-CO-Gruppe über das Sauerstoffatom mit dem Rest Y₂ erfolgt, wobei jedoch eine -NR₂-A₃-CO-, -CH₂-NR₂-A₃-CO- oder -O-A₃-CO-Gruppe nicht mit einem Stickstoffatom des Restes Y₂ verknüpft sein kann,

und E eine Hydroxy-, C₁₋₅-Alkoxy-, Benzyloxy- oder C₅₋₇-Cycloalkoxygruppe oder E eine α-Aminogruppe einer natürlichen Aminosäure und deren C₁₋₆-Alkyl- oder Benzylester bedeuten,

- 164 -

deren Tautomere, deren Stereoisomere, einschließlich ihrer Gemische, und deren Salze.

5. Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a eine 4-Piperidinylgruppe,

R_b und R_c jeweils ein Wasserstoffatom,

Y₁ eine -CO-, -COCH₂-, -COCH₂CH₂- oder -CO-CH₂-O-Gruppe,

Y₂ eine 1,4-Phenylen-, 4-Piperidinyl-, 1,4-Piperazinyl- oder -NH-B-Gruppe, wobei die Verknüpfung mit der Y₁-Gruppe über das Stickstoffatom der -NH-Gruppe erfolgt und

B eine 1,4-Phenylen- oder 1,4-Cyclohexylengruppe darstellt.

Y₃ eine -CO-, -CH₂CO-, -CH₂CH₂CO-, -CH₂CH₂CH₂CO-, -O-CH₂-CO-, oder -CO-NH-CH₂CH₂-CO-Gruppe,

und Z eine Hydroxy-, C₁₋₅-Alkoxy- oder C₅₋₇-Cycloalkoxygruppe bedeuten.

6. Folgende Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) [4-trans-[3-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]propionyl]-amino]cyclohexancarbonsäure,

(b) [3-[4-trans-[4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl]carbonylamino]cyclohexyl]propionsäure,

- 165 -

- (c) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-4-(4-piperidinyl)-buttersäure,
- (d) N-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]-3-(piperidin-4-yloxy)-propionsäure,
- (e) N-[4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonyl]piperidinyl]-β-alanin,
- (f) [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]phenoxy]essigsäure,
- (g) [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)acetyl]phenoxy]essigsäure,
- (h) [4-[2-[(4-(Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-ethyl]-piperidin-1-yl]-essigsäure,
deren C₁₋₅-Alkyl- und C₅₋₆-Cycloalkylester,
deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.
7. [4-[(4-(4-Piperidinyl)-piperazin-1-yl)carbonylamino]phenoxy]essigsäure, deren Butyl-, Isobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylester, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.
8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.
9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

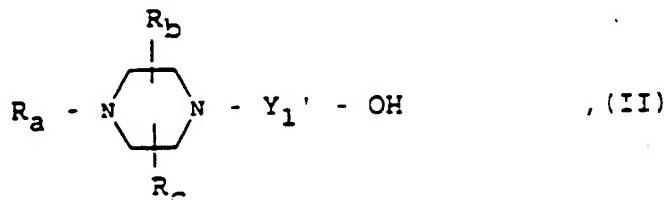
- 166 -

10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, geeignet ist.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

a. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Y_1 eine $-CO-CO-$, $-A_1-CO-$, $-A_2-SO_2-$, $-CO-A_1-CO-$, $-CO-NR_1-A_2-CO-$ oder $-CO-A_2-NR_1-CO$ -Gruppe darstellt und die Carbonylgruppe der Restes Y_1 mit einem Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes Y_2 verbunden ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c wie wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und Y_1' $-CO-CO-$, $-A_1-CO-$, $-A_2-SO_2-$, $-CO-A_1-CO-$, $-CO-NR_1-A_2-CO-$ oder $-CO-A_2-NR_1-CO$ -Gruppe darstellt, oder deren reaktionsfähige Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

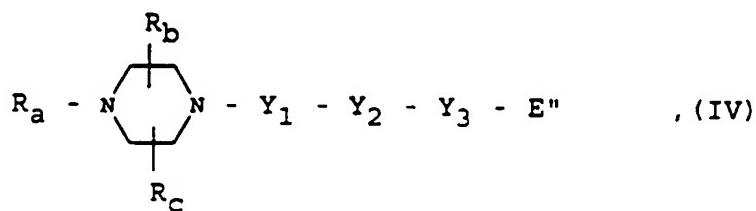
Y_3 wie wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist,

- 167 -

Y_2' die für Y_2 in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, daß das Wasserstoffatom an ein basisches Stickstoffatom oder an ein Sauerstoffatom des Restes Y_2 gebunden ist, und

E' mit Ausnahme der $R_5\text{-CO-O-(}R_3\text{CR}_4\text{)}\text{-O-}$ -Gruppe die für E in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist, umgesetzt wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R_a , R_2 und E ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom mit der Maßgabe enthalten muß, daß E mit Ausnahme der $R_5\text{-CO-O-(}R_3\text{CR}_4\text{)}\text{-O-}$ -Gruppe die für E in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

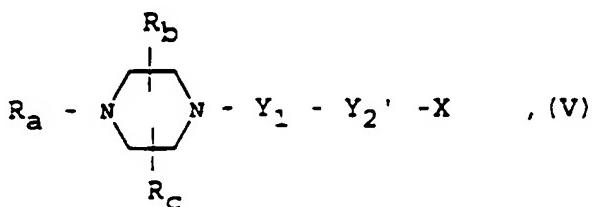
R_a bis R_c und Y_1 bis Y_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

E'' eine Hydroxygruppe oder zusammen mit der benachbarten Carbonylgruppe des Restes Y_3 eine durch Abspaltung eines mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse abspaltbaren Schutzrest in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe bedeutet, wobei jedoch mindestens einer der Reste R_a , R_2 oder E'' einen abspaltbaren Rest enthalten muß,

in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R_a , R_2 und E ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom mit der Maßgabe enthalten muß, daß E mit Ausnahme der $R_5\text{-CO-O-(}R_3\text{CR}_4\text{)}\text{-O-}$ -Gruppe die für E in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen aufweist, übergeführt wird oder

- 168 -

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E mit Ausnahme der Hydroxygruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist und Y₂ eine Phenyl-, Cyclohexylen-, 3-Piperidinylen- oder 4-Piperidinylengruppe, die über ein Wasserstoffatom oder die NR₂-Gruppe des Restes Y₃ an Y₃ gebunden ist und A₃ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Aryl-, Pyridyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Ethylengruppe bedeuten, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c und Y₁ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, Y₂' eine Phenyl-, Cyclohexylen-, 3-Piperidinylen- oder 4-Piperidinylengruppe und

X eine Hydroxy- oder HNR₂-Gruppe darstellen, wobei

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl- oder Arylgruppe darstellt.

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

E mit Ausnahme der Hydroxygruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist und

A₃' eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Vinylgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

d. eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 169 -



in der

R_a bis R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



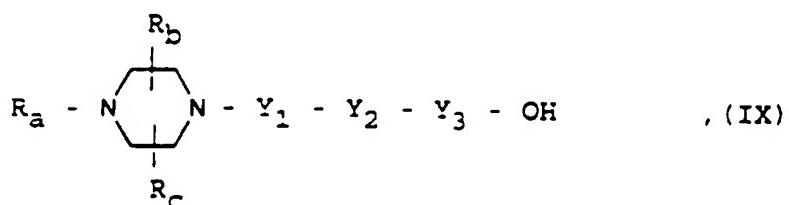
in der

Y₁, Y₂, Y₃ und E wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

Z₁ eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt,

Z₁ zusammen mit R₁ einer -NR₁-E-Gruppe eine weitere Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung bedeutet, umgesetzt wird oder

e. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E mit Ausnahme der Hydroxygruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c und Y₁ bis Y₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



oder mit dessen Formamidacetal

oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



- 170 -

in denen

R_d eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe, in der der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, in welcher der Cycloalkylteil mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, in der im Cycloalkylteil eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe, in denen der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkenylgruppe, in der der Cycloalkenylteil 4 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Alkenyl-, Phenylalkenyl-, Alkinyl- oder Phenylalkinylgruppe mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt und in denen der Alkenyl- und Alkinylteil jeweils 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Cycloalkylalkylgruppe, in der der Cycloalkylteil 3 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Bicycloalkylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, die im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei Alkyigruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder eine 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranyloxygruppe,

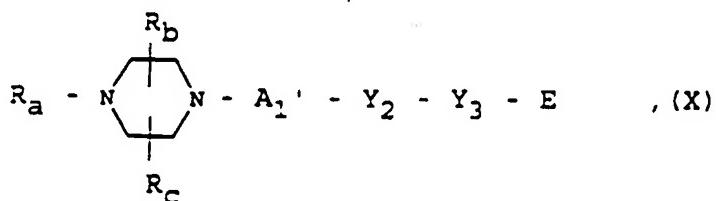
R_e die für R_d vorstehend erwähnten Bedeutungen aufweist und zusätzlich eine R₅-CO-O-(R₃CR₄)-O-Gruppe, in der

R₃ bis R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, und

Z₂ eine Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

- 171 -

f. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A₁ eine durch eine Hydroxygruppe substituierte n-C₁₋₅-Alkylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c, E, Y₂ und Y₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

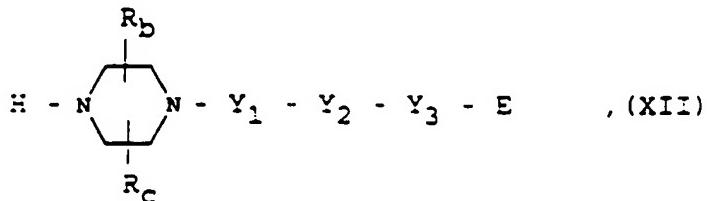
A₁' eine n-C₁₋₅-Alkylgruppe darstellt, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, reduziert wird oder

g. eine Keton der allgemeinen Formel



in der

R_a' die für R_a in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzt, daß eine Ringmethylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel

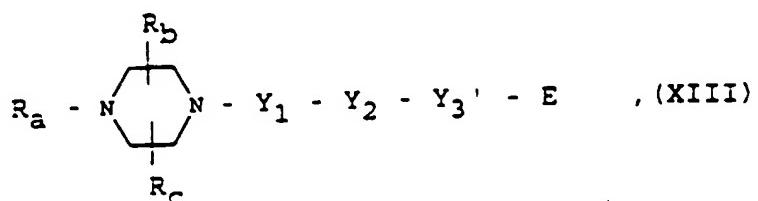


in der

R_b, R_c, E und Y₁ bis Y₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, reduktiv alkyliert wird oder

- 172 -

h. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der R₂ eine n-C₁₋₅-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylgruppe
darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

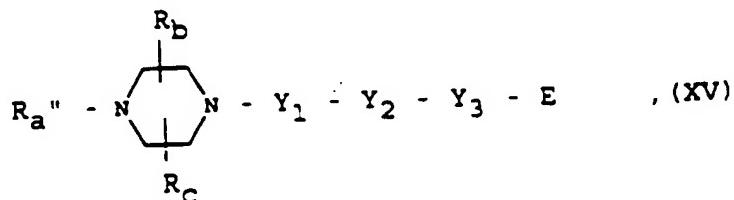
R_a bis R_c, E, Y₁ und Y₂ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und
Y_{3'} eine -CH₂CH(NH₂)-CO- oder -NH-A₃-CO-Gruppe darstellt, in der A₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_f eine n-C₁₋₅-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylgruppe und Z₃ eine nukleofuge Austrittsgruppe oder auch Z₃ zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom einer Carbonylgruppe darstellt, alkyliert wird oder

i. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der das Wasserstoffatom der Iminogruppe des Restes R_a durch eine n-C₁₋₅-Alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch einen in vivo abspaltbaren Rest wie eine C₁₋₆-Alkanoyl-, Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-, C₁₋₅-Alkoxy carbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonylgruppe ersetzt ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



- 173 -

in der

R_b , R_c , E und Y_1 bis Y_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

R_a'' die für R_a in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzt, daß die Iminogruppe unsubstituiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

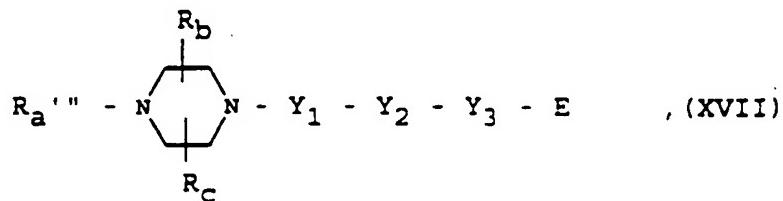
$R_g - Z_4$, (XVI)

in der

R_g eine $n\text{-}C_{1\text{-}5}$ -Alkyl- oder Aryl- $C_{1\text{-}3}$ -alkylgruppe oder einen durch einen in vivo abspaltbaren Rest wie eine $C_{1\text{-}6}$ -Alkanoyl-, Benzoyl-, Allyloxycarbonyl-, $C_{1\text{-}5}$ -Alkoxy carbonyl- oder Phenyl- $C_{1\text{-}3}$ -alkoxycarbonylgruppe und

Z_4 eine nukleofuge Austrittsgruppe oder auch, wenn R_g eine $n\text{-}C_{1\text{-}5}$ -Alkyl- oder Aryl- $C_{1\text{-}3}$ -alkylgruppe darstellt, Z_4 zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom bedeuten, umgesetzt wird oder

k. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in R_a eine 4-Piperidinylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



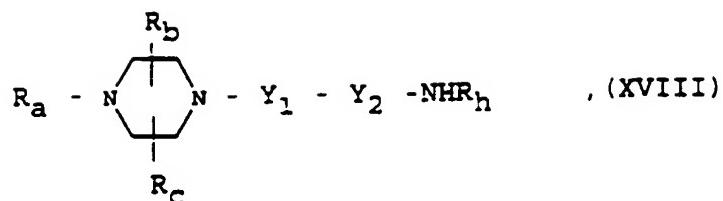
in der

E , R_b , R_c und Y_1 bis Y_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

R_a''' eine N-Benzyl-pyridiniumgruppe darstellt, reduziert wird oder

1. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Y_3 eine $-NR_2\text{-}CH_2\text{-}CO$ -Gruppe darstellt, in der R_2 ein Wasserstoffatom, eine $C_{1\text{-}5}$ -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- $C_{1\text{-}3}$ -alkylgruppe bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 174 -



in der

R_a bis R_c, Y₁ und Y₂ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

R_h ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl-, Aryl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylgruppe bedeutet, mit Glyoxalsäure oder dessen Hydrat reduktiv alkyliert wird und

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.
PCT/EP 95/05031

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D211/58 C07D207/14 A61K31/445 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 612 741 (DR KARL THOMAE GMBH) 31 August 1994 insbesondere die Definitionen von A see the whole document ---	1-12
A	EP,A,0 567 966 (DR KARL THOMAE GMBH) 3 November 1993 see the whole document ---	1-12
P,Y	EP,A,0 639 575 (DR KARL THOMAE GMBH) 22 February 1995 see the whole document ---	1-12
A	EP,A,0 483 667 (DR KARL THOMAE GMBH) 6 May 1992 see the whole document ---	1-12
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- '&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 March 1996

Date of mailing of the international search report

23-04-1996

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No
PCT/EP 95/05031

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	EP,A,0 638 553 (DR KARL THOMAE GMBH) 15 February 1995 see the whole document ---	1-12
Y	EP,A,0 024 282 (DR KARL THOMAE GMBH) 4 March 1981 see the whole document -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern	al Application No
PCT/EP 95/05031	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-612741	31-08-94	DE-A- 4305388 DE-A- 4332168 AU-B- 5632494 CA-A- 2116068 CN-A- 1099755 CZ-A- 9400374 FI-A- 940806 HU-A- 70768 JP-A- 6256343 NO-A- 940595 NZ-A- 250944		25-08-94 23-03-95 25-08-94 23-08-94 08-03-95 15-12-94 23-08-94 30-10-95 13-09-94 23-08-94 27-02-96
EP-A-567966	03-11-93	DE-A- 4213919 AU-B- 3822293 CA-A- 2095009 HU-A- 70039 JP-A- 6073001 NZ-A- 247512 PL-A- 298717		04-11-93 04-11-93 29-10-93 28-09-95 15-03-94 21-12-95 24-01-94
EP-A-639575	22-02-95	DE-A- 4324580 CA-A- 2128464 JP-A- 7070137		26-01-95 23-01-95 14-03-95
EP-A-483667	06-05-92	DE-A- 4035961 AU-B- 650488 AU-B- 8692691 CA-A- 2054850 HU-A- 67288 JP-A- 4264068 NO-B- 174806 RU-C- 2040519 ZA-A- 9108734		07-05-92 23-06-94 07-05-92 03-05-92 28-03-95 18-09-92 05-04-94 25-07-95 04-05-93
EP-A-638553	15-02-95	DE-A- 4326344 CA-A- 2129374 JP-A- 7179424		09-02-95 06-02-95 18-07-95
EP-A-24282	04-03-81	DE-A- 2926472 AT-T- 3415		15-01-81 15-06-83

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/05031

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-24282		AU-B- 538776	30-08-84
		AU-B- 5973580	05-02-81
		CA-A- 1140564	01-02-83
		JP-A- 56010155	02-02-81
		US-A- 4362738	07-12-82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Patentzeichen PCT/EP 95/05031
--

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D211/58 C07D207/14 A61K31/445 A61K31/495

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 612 741 (DR KARL THOMAE GMBH) 31.August 1994 insbesondere die Definitionen von A siehe das ganze Dokument ---	1-12
A	EP,A,0 567 966 (DR KARL THOMAE GMBH) 3.November 1993 siehe das ganze Dokument ---	1-12
P,Y	EP,A,0 639 575 (DR KARL THOMAE GMBH) 22.Februar 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-12
A	EP,A,0 483 667 (DR KARL THOMAE GMBH) 6.Mai 1992 siehe das ganze Dokument ---	1-12
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie zugeschürt)
- *O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- *Z' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Abgededatum des internationalen Recherchenberichts

15.März 1996

23 -04- 1996

Name und Postanschrift der internationale Recherchenbehörde
Europäischer Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scruton-Evans, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Invent. Nr. des Aktenzeichen
PCT/EP 95/05031

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	EP,A,0 638 553 (DR KARL THOMAE GMBH) 15. Februar 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-12
Y	EP,A,0 024 282 (DR KARL THOMAE GMBH) 4. März 1981 siehe das ganze Dokument -----	1-12

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/05031

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-612741	31-08-94	DE-A- 4305388 DE-A- 4332168 AU-B- 5632494 CA-A- 2116068 CN-A- 1099755 CZ-A- 9400374 FI-A- 940806 HU-A- 70768 JP-A- 6256343 NO-A- 940595 NZ-A- 250944	25-08-94 23-03-95 25-08-94 23-08-94 08-03-95 15-12-94 23-08-94 30-10-95 13-09-94 23-08-94 27-02-96
EP-A-567966	03-11-93	DE-A- 4213919 AU-B- 3822293 CA-A- 2095009 HU-A- 70039 JP-A- 6073001 NZ-A- 247512 PL-A- 298717	04-11-93 04-11-93 29-10-93 28-09-95 15-03-94 21-12-95 24-01-94
EP-A-639575	22-02-95	DE-A- 4324580 CA-A- 2128464 JP-A- 7070137	26-01-95 23-01-95 14-03-95
EP-A-483667	06-05-92	DE-A- 4035961 AU-B- 650488 AU-B- 8692691 CA-A- 2054850 HU-A- 67288 JP-A- 4264068 NO-B- 174806 RU-C- 2040519 ZA-A- 9108734	07-05-92 23-06-94 07-05-92 03-05-92 28-03-95 18-09-92 05-04-94 25-07-95 04-05-93
EP-A-638553	15-02-95	DE-A- 4326344 CA-A- 2129374 JP-A- 7179424	09-02-95 06-02-95 18-07-95
EP-A-24282	04-03-81	DE-A- 2926472 AT-T- 3415	15-01-81 15-06-83

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 95/05031

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-24282		AU-B- 538776	30-08-84
		AU-B- 5973580	05-02-81
		CA-A- 1140564	01-02-83
		JP-A- 56010155	02-02-81
		US-A- 4362738	07-12-82